

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE CIENCIAS**  
Sección de Químicas.



TESIS DOCTORAL

**Esterioquímica de la formación del 1,3-difenil butanol-1 y  
configuraciones de sus diastereomeros**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

**Franco Fernández González**

Madrid, 2015

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**Serie A - n.º 148**

**SECCION DE QUIMICAS**

BIBLIOTECA UCM



5303529740

**ESTEREOQUIMICA DE LA FORMACION  
DEL 1,3-DIFENIL BUTANOL-1 Y CONFIGU-  
RACIONES DE SUS DIASTEREOMEROS.**

X- 53- 044151-8

**TESIS DOCTORAL**



por

**FRANCO FERNANDEZ GONZALEZ**

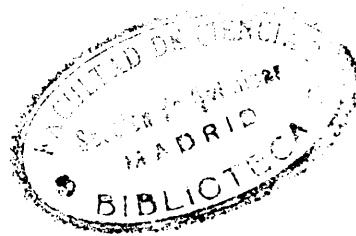


**Publicaciones de la Facultad de Ciencias**

**MADRID 1971**



A Mari Carmen, mi mujer.









Este trabajo ha sido realizado en el De  
partamento de Química Orgánica de la Facultad de  
Ciencias de la Universidad Complutense de Madrid.

El tema fue propuesto y dirigido por el  
Prof. Dr. D. Rafael Pérez A-Ossorio, a quien de  
seo expresar mi más sincero agradecimiento. Tam  
bién agradezco vivamente al Dr. D. Manuel Rico Sa  
compas la ayuda prestada en el análisis y discu  
sión de los espectros de RMN, así como a los Dres.  
D. Victor Sánchez del Olmo y D. Enrique Meléndez  
Andreu por sus valiosos consejos prácticos y a D.  
Carlos Alvarez Ibarra por la comprobación de mu  
chos resultados experimentales.

Finalmente deseo agradecer también al Mi  
nisterio de Educación y Ciencia y a la Fundación  
Juan March por sendas Becas concedidas para la  
realización de este trabajo.



# I N D I C E

## Páginas.

|  |    |
|--|----|
| 1. INTRODUCCION .....  | 1  |
| Parte I. LA INDUCCION ASIMETRICA EN LA SINTE-<br>SIS DEL 1,3-DIFENILBUTANOL-1 A PARTIR<br>DE COMPUESTOS CARBONILICOS ..... |    |
|  | 5  |
| INTRODUCCION .....   | 7  |
| 2. EL PROBLEMA DE LA PREDICCION DE RESULTADOS  | 11 |
| 2.1. TIPOS DE REACCIONES ESTUDIADAS .....  | 11 |
| 2.2. EL METODO EN LA PREDICCION .....  | 14 |
| 3. MODELOS Y TRATAMIENTOS PROPUESTOS .....   | 15 |
| 3.1. CRAM .....  | 15 |
| 3.2. KARABATSOS .....  | 17 |
| 3.3. PEREZ OSSORIO .....   | 21 |
| 3.4. FELKIN .....  | 23 |
| 4. NATURALEZA DEL ESTADO DE TRANSICION .....   | 24 |
| 4.1. COMENTARIOS EN TORNO A ALGUNOS MODE -<br>LOS ANTERIORES .....   | 24 |
| 4.2. MODELO PROPUESTO EN EL PRESENTE TRABA<br>JO .....   | 28 |
| TRATAMIENTO MATEMATICO GENERALIZADO DE CUAL<br>QUIER MODELO DE INDUCCION ASIMETRICA ....                                   |    |
|  | 31 |
| 5.1. CONCEPTOS INTRODUCTORIOS .....  | 31 |
| 5.2. EL PRINCIPIO DE CURTIN-HAMMETT SENC<br>ILLO .....   | 33 |

|  |    |
|--|----|
| 5.3. GENERALIZACION DEL PRINCIPIO DE CURTIN-HAMMETT .....  | 56 |
| 5.4. COMENTARIOS EN TORNO A LA APLICACION DEL PRINCIPIO DE CURTIN-HAMMETT A LAS REACCIONES DE ADICION NUCLEOFILA A COMPUUESTOS CARBONILICOS .....          | 42 |
| 6. METODO PROPUESTO PARA LA PREDICCION DE LA INDUCCION ASIMETRICA .....  | 45 |
| 7. PREDICCION DE LA INDUCCION ASIMETRICA EN LA CONDENSACION DEL 3-FENILBUTANAL CON EL BROMURO DE FENILMAGNESIO .....                                       | 46 |
| 7.1. DEFINICION DE LOS ESTADOS DE TRANSICION .....   | 46 |
| 7.2. DEFINICION Y EVALUACION DE LAS INTERACCIONES ESTERICAS QUE INESTABILIZAN LOS ESTADOS DE TRANSICION .....  | 49 |
| 7.2.1. Interacciones preexistentes en el conformero del compuesto carbonílico inicial que se conservan total o parcialmente en el estado de transición ... | 50 |
| 7.2.1.1. Interacciones debidas al eclipseamiento del Oxigeno carbonílico ...   | 50 |
| 7.2.1.2. Interacciones del tipo (1,3) paralelas entre el átomo de hidrógeno unido al C1 y alguno de los grupos unidos al C3. ....                          | 53 |
| 7.2.2. Interacciones de nueva formación ..   | 54 |
| 7.2.2.1. Interacciones debidas a la aproximación del grupo entrante .....  | 54 |
| 7.2.2.2. Interacciones debidas a la modificación de la posición del oxigeno carbonílico .....  | 55 |
| 7.3. EVALUACION DE LA ESTABILIDAD RELATIVA DE LOS ESTADOS DE TRANSICION .....  | 56 |
| 7.4. RESULTADOS PREDICTIVOS FINALES  | 58 |

|  |    |
|--|----|
| 8. PREDICCION DE LA INDUCCION ASIMETRICA EN LA REDUCCION DE LA 1,3-DIFENILBUTANONA-1 CON TETRAHIDRUROALUMINATO DE LITIO .....                    | 60 |
| 8.1. DEFINICION DE LOS ESTADOS DE TRANSICION .....   | 60 |
| 8.2. DEFINICION Y EVALUACION DE LAS INTERACCIONES ESTERICAS QUE INESTABILIZAN LOS ESTADOS DE TRANSICION .....                                    | 61 |
| 8.2.1. Interacciones preexistentes en el conformero del compuesto inicial que se conservan total o parcialmente en el estado de transición ..... | 61 |
| 8.2.1.1. Interacciones debidas al eclipsamiento del oxígeno carbonílico ..   | 61 |
| 8.2.1.2. Interacciones de tipo (1,3) paralelas entre el grupo fenilo unido al C1 y alguno de los grupos unidos al C3 .....                       | 63 |
| 8.2.2. Interacciones de nueva formación ..   | 63 |
| 8.2.2.1. Interacciones debidas a la aproximación del grupo entrante .....  | 63 |
| 8.2.2.2. Interacciones debidas a la modificación de la posición del oxígeno carbonílico .....  | 66 |
| 8.3. EVALUACION DE LA ESTABILIDAD RELATIVA DE LOS ESTADOS DE TRANSICION .....  | 66 |
| 8.4. RESULTADOS PREDICTIVOS FINALES .....  | 68 |
| 9. COMENTARIO CRITICO .....  | 70 |
| 10. COMPARACION DE RESULTADOS PREVISTOS Y EXPERIMENTALES .....   | 74 |
| 11. COMENTARIOS EN TORNO A LA ESTEREOSELECTIVIDAD EN LA CONDENSACION DEL BENZALDEHIDO CON  |    |

|   |     |
|---|-----|
| EL MAGNESIANO DE 2-FENILPROILO .....  | 75  |
| 11.1. CONTROL CINETICO EN LA FORMACION DE<br>LOS DIASTEREOMEROS .....                                       | 76  |
| 11.2. ALTERACION DE LA PROPORCION DE LOS<br>DIASTEREOMEROS DEBIDO A REACCIONES<br>SECUNDARIAS .....         | 80  |
| BIBLIOGRAFIA .....  | 84  |
| <br>PARTE II. ASIGNACION DE CONFIGURACIONES A LOS<br>DIASTEREOMEROS DEL 1,3-DIFENILBUTA-<br>NOL-1. ....     | 87  |
| 1. INTRODUCCION .....   | 89  |
| 2. ANALISIS CONFORMACIONAL CUALITATIVO DE <u>ERI</u><br><u>TRO</u> Y <u>TREO</u> 1,3-DIFENILBUTANOL-1 ..... | 91  |
| 2.1. ASPECTOS PREVIOS .....   | 92  |
| 2.2. LIMITACION DE LOS CONFORMEROS A CONSI<br>DERAR .....   | 97  |
| 2.3. DISCUSION CUALITATIVA DE LAS POBLACIO<br>NES CONFORMACIONALES .....                                    | 102 |
| 2.4. CONSECUENCIAS Y ASIGNACION PROVISIO -<br>NAL DE CONFIGURACIONES .....                                  | 103 |
| 3. ANALISIS CONFORMACIONAL SEMICUANTITATIVO<br>DE <u>ERITRO</u> Y <u>TREO</u> 1,3-DIFENILBUTANOL-1 ...      | 105 |
| 3.1. METODO PROPUESTO .....   | 105 |
| 3.2. ELECCION DE VALORES DE ENERGIAS DE IN<br>TERACCION .....   | 109 |
| 3.3. CALCULO DE LAS ENERGIAS LIBRES CONFOR<br>MACIONALES .....  | 115 |
| 3.4. CALCULO DE LAS POBLACIONES CONFORMA -<br>CIONALES .....  | 118 |

|  |     |
|--|-----|
| 3.5. CONCLUSIONES .....  | 123 |
| 4. RELACIONES ENTRE POBLACIONES CONFORMACIONALES Y PROPIEDADES ESPECTROSCOPICAS DE RMN.                            | 126 |
| 4.1. FUNDAMENTOS TEORICOS .....  | 126 |
| 4.2. ESTUDIO DE LAS CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO VECINALES: ELECCION DE VALORES MODELO PARA CADA CONFORMERO .....    | 128 |
| 4.3. ANALISIS DE LAS CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO EXPERIMENTALES Y ASIGNACION DE LAS CONFIGURACIONES RELATIVAS ..... | 139 |
| 4.3.1. Discusión del procedimiento utilizado .....   | 139 |
| 4.3.2. Desarrollo matemático .....   | 141 |
| 4.3.3. Asignación de las constantes de acoplamiento experimentales: tanteos previos .....                          | 143 |
| 4.3.4. Asignación definitiva de las configuraciones .....  | 149 |
| 4.3.5. Cálculo de campos de variación ...  | 151 |
| 4.3.6. Discusión de resultados .....   | 151 |
| 4.4. ESTUDIO DE OTRAS DIFERENCIAS ENTRE LOS ESPECTROS DE RMN .....   | 157 |
| 4.4.1. Constantes de acoplamiento geminales .....  | 158 |
| 4.5. PARTE EXPERIMENTAL .....  | 159 |
| 4.5.1. Condiciones de registro .....   | 159 |
| 4.5.2. Interpretación de los espectros ..  | 160 |
| 4.5.3. Resultados .....  | 166 |
| 5. ANALISIS CONFORMACIONAL Y PROPIEDADES FISICAS .....   | 166 |
| 5.1. PUNTOS DE FUSION .....  | 166 |



|   | <u>Páginas.</u> |
|---|-----------------|
| 5.2. PUNTOS DE EBULLICION .....   | 168             |
| 5.3. TIEMPOS RELATIVOS DE RETENCION EN C.<br>G.L. SOBRE COLUMNA POLAR .....                               | 170             |
| 6. ESPECTROSCOPIA I.R. DE <u>ERITRO</u> Y <u>TREO</u> 1,3-<br>-DIFENILBUTANOL-1 .....                     | 176             |
| 6.1. VIBRACION DE TENSION O-H .....   | 177             |
| 6.1.1. Resultados .....   | 177             |
| 6.1.2. Discusión .....  | 177             |
| 6.2. OTRAS DIFERENCIAS EN SUS ESPECTROS I.R.  | 187             |
| BIBLIOGRAFIA .....  | 189             |
|   |                 |
| PARTE III. SINTESIS, SEPARACION Y VALORACION<br>DE LOS DIASTEREOMEROS DEL 1,3-DIFE-<br>NILBUTANOL-1 ..... | 195             |
| 1. SINTESIS .....   | 197             |
| 1.1. PREPARACION DE LA 1,3-DIFENILBUTANONA-1  | 197             |
| 1.2. PREPARACION DEL 1-BROMO-2-FENILPROPANO.  | 200             |
| 1.2.1. Por tratamiento del 2-fenilpropanol-<br>-1 con tribromuro de fósforo .....                         | 200             |
| 1.2.2. Por tratamiento del 2-fenilpropanol-<br>-1 con tribromuro de fósforo en piridina .....             | 205             |
| 1.2.3. A partir del p-toluenosulfonato de<br>2-fenilpropilo .....   | 205             |
| 1.3. PREPARACION DEL 3-FENILBUTANAL .....   | 208             |
| 1.3.1. A partir del 3-fenilbutanonitrilo ..   | 209             |
| 1.3.2. A partir del 3-fenilbutanol-1 .....  | 216             |

|   |     |
|---|-----|
| 1.3.3. Aislamiento del 3-fenilbutanal mediante el reactivo de Girard T. ...             | 222 |
| 1.4. SINTESIS DEL 1,3-DIFENILBUTANOL-1 (MEZCLAS DE DIASTEREOMEROS) .....                | 223 |
| 1.4.1. A partir de la 1,3-difenilbutanona-1.  | 223 |
| 1.4.2. A partir del 3-fenilbutanal ....   | 225 |
| 1.4.3. A partir del bromuro de 2-fenilpropilmagnesio .....                              | 226 |
| 1.4.4. A partir de la 1,3-difenilbuten-3-ona-1 (dipnona) .....                          | 228 |
| 2. SEPARACION .....   | 231 |
| 2.1. FTALATOS ACIDOS .....  | 233 |
| 2.1.1. Preparación .....  | 233 |
| 2.1.2. Cristalización fraccionada .....   | 236 |
| 2.1.3. Saponificación .....   | 239 |
| 2.2. 3,5-DINITROBENZOATOS .....   | 239 |
| 2.2.1. Preparación .....  | 239 |
| 2.2.2. Ensayos de separación cromatográfica .....                                       | 240 |
| 2.2.3. Cristalización fraccionada .....   | 242 |
| 2.2.4. Saponificación .....   | 247 |
| 3. VALORACION .....   | 248 |
| 3.1. ELECCION DEL PROCEDIMIENTO .....   | 248 |
| 3.2. DESCRIPCION DEL METODO EMPLEADO ....   | 250 |
| 3.2.1. Condiciones de operación .....   | 251 |
| 3.2.2. Técnica cuantitativa .....   | 255 |
| 3.2.3. Precauciones adoptadas para asegurar la reproducibilidad de los resultados ..... | 259 |
| 3.3. RESULTADOS OBTENIDOS .....   | 263 |

Páginas.

|   |     |
|---|-----|
| BIBLIOGRAFIA .....  | 267 |
| RESUMEN Y CONCLUSIONES .....  | 269 |
| APENDICE . COLECCION DE ESPECTROS Y CROMATOGR <u>A</u><br>MAS ..... | 279 |

## I N T R O D U C C I O N



## INTRODUCCION

El objetivo inicial de este trabajo fue el estudio de la inducción asimétrica en la síntesis del 1,3-difenilbutanol-1 a partir de combinaciones carbonílicas. Con ello se inicia el estudio de la  $\beta$ -inducción en las reacciones de adición nucleófila a aldehidos y cetonas como continuación a los trabajos sobre procesos análogos que transcurren con inducción  $\alpha$  y que se vienen realizando en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad Complutense de Madrid.

En la primera parte del trabajo, tras una revisión crítica de los métodos descritos para la predicción de los resultados estereoquímicos de este tipo de procesos, se propone un modelo y se aplica un método que modifica sustancialmente los anteriores y que permite la predicción de las proporciones de diastereómeros que se forman en cualquier reacción de inducción asimétrica de control cinético.

Aplicado este método a la reacción entre 3-fe

nilbutanal y bromuro de fenilmagnesio y a la reducción de 1,3-difenilbutanona-1 con tetrahidruroaluminato de litio se llega a resultados teóricos que concuerdan con los experimentales.

La segunda parte de este trabajo está destinada a la asignación de configuraciones a los diastereómeros del 1,3-difenilbutanol-1 lo que se ha hecho mediante un detallado análisis conformacional cuyos resultados se han contrastado con los valores de las constantes de acoplamiento vecinales de los espectros de resonancia magnética nuclear de los diastereómeros. Se han estudiado también otras propiedades físicas de los mismos.

Finalmente se describen en la tercera parte los métodos de síntesis del 1,3-difenilbutanol-1, la separación y caracterización de sus diastereómeros y la valoración de sus mezclas por cromatografía gas líquido.

## Parte I

La inducción asimétrica en la síntesis del  
1,3-difenilbutanol-1 a partir de compuestos car  
bonílicos.





## 1. INTRODUCCION

La existencia de reacciones, en las que a partir de un compuesto ópticamente activo se crea otro centro de asimetría en la molécula, originándose los dos nuevos diastereómeros posibles en cantidades diferentes ha sido reconocida desde hace tiempo y constituye un método habitual de síntesis asimétrica. Si se parte de un compuesto racémico, no se obtiene evidentemente un producto ópticamente activo, sino una mezcla de los dos racematos diastereómeros, pero la proporción entre éstos no varía por ello, a igualdad de las restantes condiciones.

Este tipo de influencia, que condiciona el curso estereoquímico de la reacción, ha sido denominado por Kortum (1) "inducción asimétrica" y, en su sentido más amplio, no sólo es atribuible a los átomos de carbono asimétricos existentes en la molécula que se transforma, sino que también puede tener su origen en la presencia de entidades asimétricas en el disolvente o catalizador de la reacción.

Nuestro interés va a centrarse en las reacciones en las que la inducción asimétrica se debe al prime

ro de los factores citados, que son con mucho las de mayor importancia teórica y práctica, dejadas expresamente al margen aquellas de naturaleza bioquímica.

Uno de los tipos de reacciones de inducción asimétrica que viene recibiendo mayor atención por parte de los investigadores, lo constituyen las reacciones de adición a compuestos carbonílicos acíclicos asimétricos, consistentes en la ruptura de uno de los dos enlaces del grupo carbonilo situado en una molécula que posee un centro de asimetría, con la consiguiente inserción de dos nuevos grupos, y que corresponden al esquema general indicado en la Figura 1, siendo P, M, G, áto -

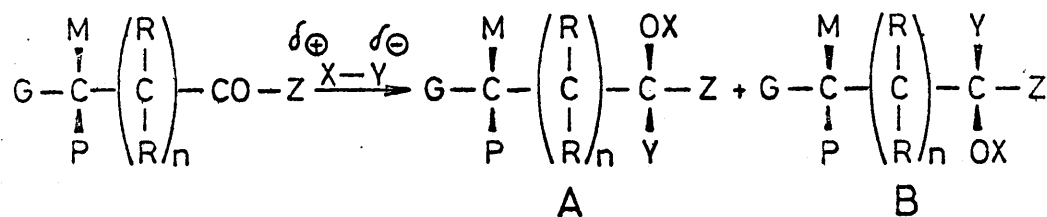


FIGURA 1

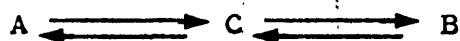
mos o grupos de diferente naturaleza y/o tamaño (pequeño, mediano y grande, respectivamente).

Desde principios de siglo se han venido acumulando ejemplos de estas reacciones de adición, en las que

los dos diastereómeros posibles A y B, se obtienen en distinta proporción, es decir ejemplos de la existencia de inducción asimétrica en este tipo de reacciones.

Cuando las reacciones de adición son reversibles, la proporción relativa en que se encuentran los dos posibles diastereómeros está determinada por las estabilidades de éstos, predominando el diastereómero más estable. Se dice entonces que estas reacciones de adición están controladas termodinámicamente.

Debido a la reversibilidad de la reacción, am los productos pueden equilibrarse a través del compuesto carbonílico inicial, C, como se indica abreviadamente en el siguiente esquema :



A causa del establecimiento de este equilí - brio, la proporción relativa a la que ambos se encontra rán, que representaremos por  $N_A / N_B$ , vendrá dada por la ecuación de la constante del equilibrio químico, es decir :

$$\frac{N_A}{N_B} = e^{-\frac{(G_A^0 - G_B^0)}{RT}} \quad / 1 /$$

donde  $N$  representa la fracción molar y  $G$  la energía libre.

Esta ecuación hace posible en principio la predicción cuantitativa de la proporción de diastereómeros obtenibles en una reacción de adición controlada termodinámicamente.

Para ello es preciso el conocimiento "a priori" de las diferencias de energía libre entre diastereómeros, problema de transcendental importancia, que hasta ahora no ha podido ser resuelto, prácticamente, de un modo general. La discusión de este problema la dejaremos para más adelante, cuando tratemos de la estabilidad relativa de los isómeros conformacionales, problema íntimamente relacionado con el anterior, ya que su resolución lleva implícita la del otro.

Ejemplos de reacciones de adición termodinámicamente controladas son las hidrogenaciones catalíticas y las reducciones de Meerwein-Ponndorf.

Si la reacción de adición transcurre de un modo prácticamente irreversible, el diastereómero predominante es aquél al que corresponde una mayor velocidad de formación. Estas reacciones de adición están, por tanto controladas cinéticamente.

La proporción relativa de diastereómeros ven  
drá dada por la ecuación :

$$\frac{N_A}{N_B} = \frac{V^A}{V^B} \quad /2/$$

donde V corresponde a la velocidad de reacción que con-  
duce al diastereómero indicado por el superíndice.

Ejemplos de las más importantes reacciones de  
este tipo son las adiciones a compuestos carbonílicos de  
reactivos de Grignard o las reducciones con hidruros me-  
tálicos, reactivos de carácter nucleófilo en uno y otro  
caso.

Pueden presentarse casos, aunque no están bien  
tipificados, en que la proporción de diastereómeros obe-  
dece simultáneamente a un control cinético y termodiná-  
mico. Entonces la proporción  $\frac{N_A}{N_B}$  , será más o menos pró-  
xima a la del equilibrio, según predomine uno u o t r o  
control.

## 2. EL PROBLEMA DE LA PREDICCIÓN DE RESULTADOS.

### 2.1. Tipos de reacciones estudiadas.

La inducción asimétrica en las adiciones nu -

electrófilas a compuestos carbonílicos en aquellos casos en que  $n = 0$  (véase Fig. 1) ha sido objeto de numerosos estudios (2,3,4,5 y referencias en ellos citadas). Por estar el centro asimétrico contiguo al grupo carbonilo, el fenómeno recibe el nombre de "inducción asimétrica 1,2". Los resultados obtenidos han conducido a la exposición de reglas por parte de Cram (2), Karabatsos (3), Felkin (4) y Pérez-Ossorio (5) que permitan, a partir de la estrutura de los reactivos puestos en juego, preveer la naturaleza del diastereómero formado en preponderancia. Mas adelante, comentaremos algunas características de estas reglas.

Por lo que respecta a la inducción asimétrica en las adiciones a compuestos carbonílicos acíclicos en los que  $n = 1$  (Figura 1) - inducción asimétrica 1,3 - constituía un campo prácticamente inexplorado cuando comenzamos este trabajo, con sólo algún antecedente aislado (6, 7). Durante la realización del mismo ha aparecido un trabajo de Jacques y col. (8) en el que se estudian una serie de reacciones de este tipo, en las que se hace variar la naturaleza de P, M, G, R, Z y X-Y.. Alguno de los casos reseñados coinciden con los que constituían el objeto de nuestro estudio y que en esta memoria se presentan, si bien la coincidencia es sólo parcial en cuanto a métodos de trabajo y resultados, como más adelante ve

remos.

También últimamente Cram (9) ha estudiado un par de reacciones en las que se produce inducción asimétrica 1,3 utilizando un modelo análogo al propuesto por él mismo para la inducción asimétrica 1,2.

En todos los trabajos anteriormente mencionados P, M, G y R son o átomos de H o radicales de naturaleza hidrocarbonada, de manera que el control cinético sobre la inducción asimétrica se explica únicamente en función de efectos estéricos. Cuando, por el contrario, dichos átomos o grupos son o contienen heteroátomos, en la explicación del mecanismo de control aparecen nuevas particularidades, pues previa a la consideración de los efectos estéricos resulta necesario la consideración de procesos de coordinación del reactivo con dichos heteroátomos o la de la existencia de repulsiones dipolares. Al primer caso pertenece el modelo de cadena rígida de Cram para la adición nucleófila a compuestos  $\alpha$ -hidroxi,  $\alpha$ -alcoxi y  $\alpha$ -aminocarbonílicos (10) y  $\beta$ -alcoxicarbonílicos (11). Al segundo, el modelo dipolar de Cornforth, (12) propuesto por este autor para las adiciones nucleófila a compuestos  $\alpha$ -halogenocarbonílicos, y que Cram (11) aplica también a los  $\beta$ -hidroxicarbonílicos.



## 2.2 El método en la predicción.

Si examinamos con carácter crítico todo el conjunto de ideas que los autores citados proponen para explicar y predecir los resultados, por lo que respecta al método científico implicado en ellas, observamos que todos los tratamientos poseen en común el realizar el planteamiento del problema en dos fases, claramente diferenciables en un plano lógico, aunque en alguno de los trabajos citados su exposición puede estar entremezclada. Los dos estadios a que aludimos son los siguientes:

- 1º) Proposición de un modelo físico para el curso esteoquímico de la reacción, en el que se especifican los aspectos geométricos y energéticos del estado inicial y del estado de transición.
- 2º) Tratamiento de este modelo, que puede estar realizado de una forma matemática explícita en función de determinados parámetros medibles o calculables, o de una forma implícita mediante el enunciado de una serie de suposiciones o reglas. A su vez, el tratamiento en forma explícita, puede verificarse utilizando datos numéricos concretos, lo que conduce a predicciones cuantitativas, o utilizando relaciones de desigualdad, lo que conduce a predicciones cualitativas. El tratamiento en forma implícita, obviamente, sólo puede conducir a resultados cuan

litativos.

En el presente trabajo, de aquí en adelante , nos referiremos exclusivamente a los modelos relativos a las reacciones de inducción asimétrica de control puramente estérico, es decir, aquellas del tipo de las representadas en la Figura 1, en las que P, M, G y R son átomos de hidrógeno o grupos de naturaleza hidrocarbónica, si bien, lo que digamos respecto al tratamiento matemático, es aplicable, con las modificaciones oportunas, a cualquier tipo de modelo de inducción asimétrica.

### 3. MODELOS Y TRATAMIENTOS PROPUESTOS

#### 3.1 Cram.

En el modelo de cadena abierta de Cram (2), propuesto por éste para explicar la inducción asimétrica 1,2 y ampliado posteriormente por él mismo (9) para la inducción asimétrica 1,3, se supone que al coordinarse el reactivo de adición al grupo carbonilo, los requerimientos estéricos de éste aumentan hasta tal punto , que el complejo se ve obligado a adoptar una conformación en la que el doble enlace  $C=O$  queda flanqueado por los dos átomos o grupos menos voluminosos del átomo de carbono contiguo, quedando el grupo más voluminoso eclipsando al otro grupo Z, unido al carbono carbonílico. Es

ta situación se representa en la Figura 2, para el caso de la inducción asimétrica 1,2 y para el de la 1,3 cuando  $R \equiv H$ .

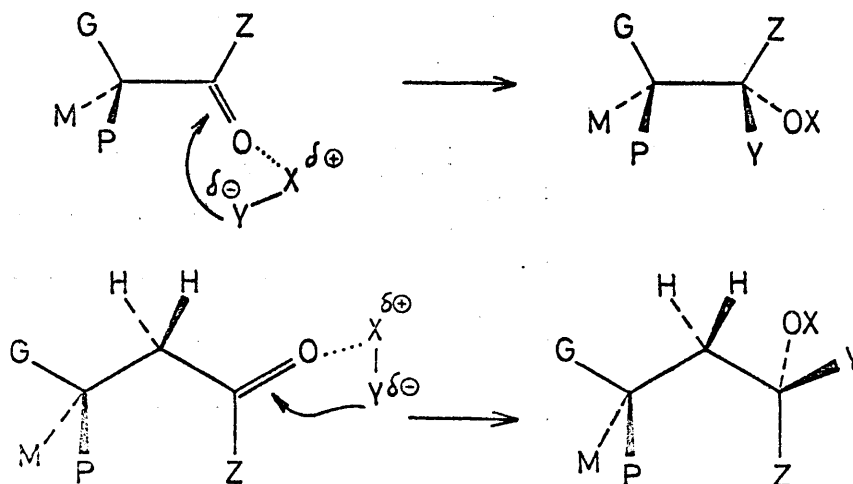


FIGURA 2.

Por lo que respecta a la predicción del diastereómero predominante, aquel al cual corresponde la mayor velocidad de formación, Cram, establece la regla - tratamiento implícito - de que será " el que resulte de un ataque del grupo entrante al costado menos impedido de los dos que flanquean el grupo carbonílo, es decir, por donde se encuentre el sustituyente pequeño ". En la Figura 2, hemos visualizado asimismo dicho ataque, y el diastereómero que en consecuencia resulta preferentemente.

Los supuestos teóricos en los que se basa el modelo de cadena abierta de Cram, han sido objeta dos con posterioridad. Concretamente Garcia Martinez y Pérez Ossorio (5) han realizado una crítica exhaustiva del mismo y a ella nos remitimos. Aunque dichos autores lo critican en su aplicación a la inducción asimétrica 1,2, tal crítica es generalizable en cuanto a su extensión a a la inducción asimétrica 1,3. Por otra parte, a las mencionadas objeciones teóricas, hay que añadir las excepciones que en cuanto a su cumplimiento se han encontrado en la práctica y que respecto a la inducción asimétrica 1,2 se reseñan asimismo en (5) y respecto a la inducción asimétrica 1,3 se deducen de las reacciones estudiadas por Jacques y col. (8) y en el presente trabajo, como más adelante veremos.

Por nuestra parte, con relación al modelo de cadena abierta de Cram, únicamente queremos hacer constar aquí, ya que aludiremos a ello en una discusión posterior, que implica la existencia de dos únicos estados de transición, según el costado por el que ataque el grupo entrante y, cada uno de los cuales conduce a un diastereómero distinto.

### 3.2. Karabatsos.

El modelo de Karabatsos (3), enunciado para

las reacciones de inducción asimétrica 1,2, se basa en los estudios espectroscópicos sobre las preferencias conformacionales de iminas N-sustituidas del tipo de las mostradas en la Figura 3, en las que el doble enlace  $C=N$  se encuentra eclipsado con uno de los enlaces del

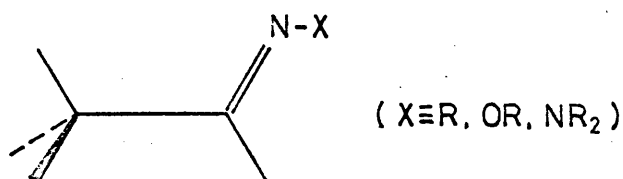
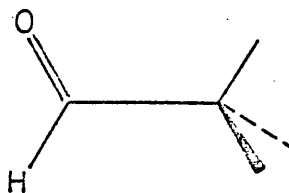


FIGURA 3.

carbono contiguo. Por otra parte, se sabe que los compuestos carbonílicos en su estado fundamental, se presentan siempre en conformaciones del tipo:



con el doble enlace  $C=O$  eclipsando a uno de los enlaces del carbono contiguo. Admite entonces Parabatsos que la coordinación del reactivo con el compuesto carbonílico no requiere que este abandone el tipo de conformación que ya presentaba cuando aún no se había coordinado.

Por otra parte, y dada la gran exotermicidad

y velocidad de las reacciones de adición a que nos estamos refiriendo, supone Karabatsos que el estado de transición es semejante al estado inicial en cuanto a conformación, presentando un grado pequeño de ruptura y formación de enlaces. Es decir, el estado de transición es de "tipo sustancia de partida" más bien que de "tipo producto".

Este modelo para el estado de transición es compartido por Pérez Ossorio (5), con algunas precisiones particulares respecto a los aspectos geométricos de la aproximación del grupo entrante Y.

Según este modelo, resulta necesario considerar las tres conformaciones O-eclipsadas fundamentales del compuesto carbonílico y los dos modos de ataque a cada una de ellas, por uno u otro costado, conducentes cada uno de ellos a un diastereómero, según se indica en la Figura 4, en la que  $Y^-$ , más que un anión libre, representa la entidad nucleófila en tránsito del metal al carbonilo. Surgen así seis posibles caminos de reacción, cada cual con su correspondiente estado de transición. Es decir, independientemente de cual de los conformeros I, II y III del compuesto carbonílico sea el atacado, el ataque al reactivo nucleófilo  $Y^-$  por un costado, conduce siempre al mismo diastereómero A y si ataca por el o

tro, al segundo B.

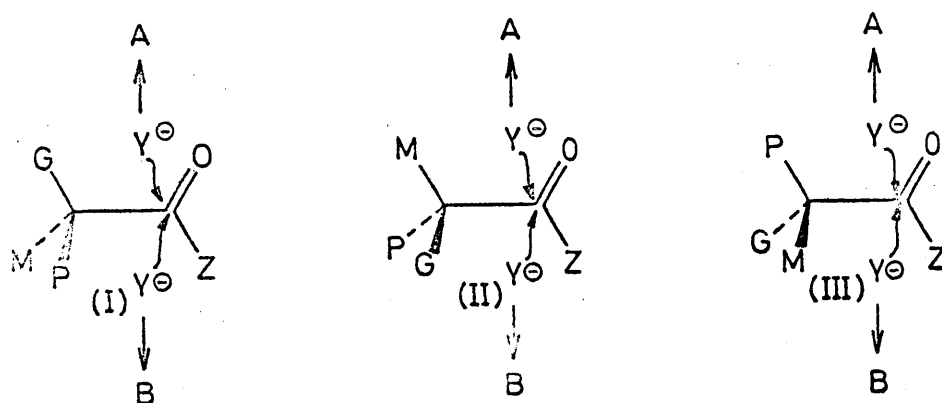


FIGURA 4 .

Ahora bien, en cuanto al tratamiento matemático de su modelo, Karabatsos sugiere la hipótesis de que siempre, para cualquier reactivo y compuesto carbonílico, el estado de transición más estable (de menor energía libre) de los tres que corresponden a cada diastereómero, es aquel que presenta el grupo más pequeño enfrente a Y, hasta tal punto que deba ser el único que se tenga en cuenta para explicar la formación de cada diastereómero. El problema se reduce entonces a considerar la estabilidad relativa de los dos únicos estados de transición "permitidos", cada uno conducentes a un diastereómero, como se ha visualizado en la Figura 5.

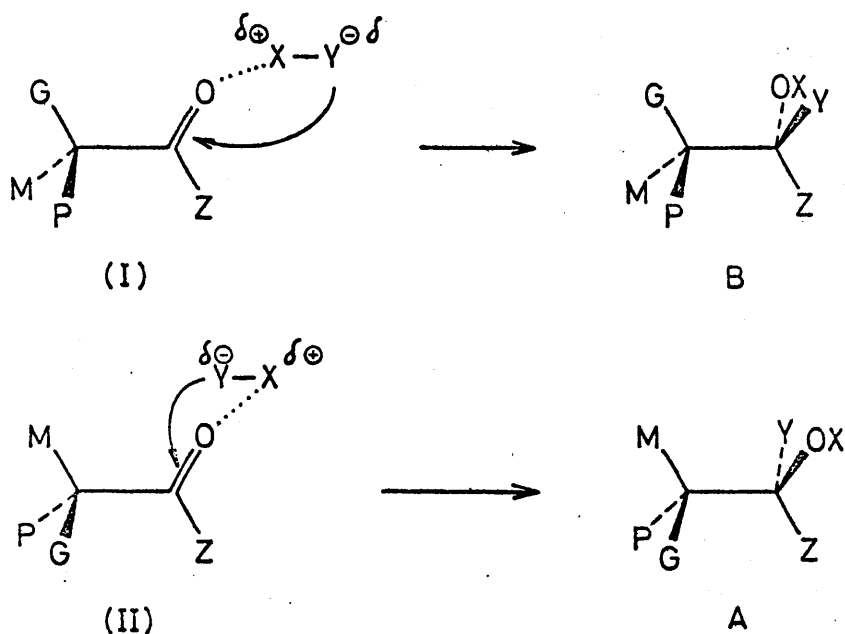


FIGURA 5.

Por otra parte, a falta de otros datos, Karabatsos, se ve forzado a realizar el cálculo de las diferencias de energía libre entre los dos estados de transición basándose exclusivamente en las energías de interacción correspondientes al eclipsamiento del oxígeno carbonílico con los grupos G y M, que a su vez toma de los estudios realizados con los compuestos carbonílicos en estado fundamental.

### 3.3. Pérez Ossorio.

Estas hipótesis de Karabatsos entrañan una se



rie de drásticas simplificaciones cuya validez ha sido puesta en entredicho por Garcia Martines y Pérez Ossorio (5), quienes discuten ampliamente el problema. La idea central de estos autores es que admitiéndolo el modelo físico de Karabatsos, la decisión acerca de cuales de los seis posibles estados de transición deban ser tenidos en cuenta, debe realizarse en cada caso concreto considerando los requerimientos estéricos efectivos de los grupos P, M, G, e Y.

En el subsiguiente tratamiento matemático del modelo, los citados autores admiten como única simplificación (\*) que en la práctica "cada uno de los conformeros I, II y III originará casi exclusivamente un solo diastereómero, que será el que corresponda a un ataque del reactivo por el costado menos impedido del conformero considerado". El ataque por el costado más impedido se considera entonces que transcurre a una velocidad prácticamente despreciable. Según estas ideas es preciso por consiguiente considerar tres estados de transición, dos de los cuales conducen a un diastereómero y el otro al segundo diastereómero. Si nos referimos a la Figura 4, serían los correspondientes a los ataques que conducen al diastereómero B a partir de los conformeros I y III y al A a partir de II.

---

(\*) Respecto a esta simplificación que Garcia Martinez y Pérez Ossorio admiten en el tratamiento por

ellos realizados, cabe destacar las reservas con que los propios autores la puntualizan. Según ellos, dicha simplificación será tanto menos válida cuanto más parecidos sean los requerimientos estéricos efectivos de los grupos que, en cada conformero, flanquean ambos costados de ataque. En particular, parece que el menor grado de validez se alcanzaría cuando los requerimientos estéricos efectivos de los grupos P y M fueran prácticamente iguales. Estos autores no consideran casos concretos en que esto puede suceder, pero por nuestra parte, sin pretender agotar el tema, sugerimos que eso ocurrirá siempre que P y M tengan una estructura del tipo  $R-CH_2-$ , ya que en estos casos el grupo R podría adoptar preferentemente una conformación en la que se encontraría suficientemente alejado del grupo carbonilo como para no interferir en la aproximación del reactivo nucleófilo.

Con todo, la simplificación postulada por García Martínez y Pérez Ossorio, salvo en estos casos extremos, posee una indudable utilidad práctica, dentro del campo para el que fue formulada, esto es, el estudio de la inducción asimétrica 1,2. Ahora bien, si, como en este trabajo, se pretende realizar un tratamiento que abarque todos los casos posibles de inducción asimétrica, dicha simplificación no puede ser aceptada, a priori, aunque si puede ser válida a posteriori en el estudio concreto de algún tipo de inducción.

### 3.4 Felkin.

Por su parte y de una manera independiente, Felkin y col. (4) al proponer una geometría algo distinta para el estado de transición, con relación a la supuesta por Karabtsos, llegan a la conclusión de que las interacciones estéricas que mayor influencia ejercen sobre la estabilidad relativa de los estados de transición son aquellas que implican a los grupos Z e Y, más que

las debidas al oxígeno carbonílico (\*).

Asimismo, admiten que en predicción de la inducción asimétrica, deben considerarse, en general, tres estados de transición.

A nuestro modo de ver, estos tratamientos presentan una importante novedad, y es que reclaman la necesidad de considerar la existencia de más de dos estados de transición, en la explicación del control estérico de la inducción asimétrica en las reacciones que consideramos. Una necesidad del mismo tipo, con relación al modelo de cadena abierta de Cram, también había sido reclamada en trabajos anteriores de Gossauer y Pérez Ossorio(13), cuando encontraron la primera excepción a la regla de Cram.

#### 4. NATURALEZA DEL ESTADO DE TRANSICION.

##### 4.1. Comentarios en torno a algunos modelos anteriores.

Aunque la naturaleza de algunos reactivos nucleófilos en solución tales como los magnesianos, así co

---

(\*) La geometría supuesta por Felkin, para el E. de T. y las consecuencias que de ella se deducen se discuten con detalle más adelante.

mo los complejos de coordinación que forman con los compuestos carbonílicos y el mecanismo del ataque de aquellos a éstos son extremos no suficientemente aclarados y sujetos todavía a formidables controversias (14), por lo que atañe a la explicación de la inducción asimétrica interesa únicamente conocer la geometría de la aproximación del reactivo nucleófilo al compuesto carbonílico, en cuanto que puede ayudar a comprender la geometría del estado de transición. Puesto que se han de minimizar las repulsiones entre la carga negativa del reactivo y los pares electrónicos de los enlaces del carbono carbonílico, la trayectoria de la aproximación de aquel debe estar contenida en el plano bisetriz del agrupamiento  $C=O$ .

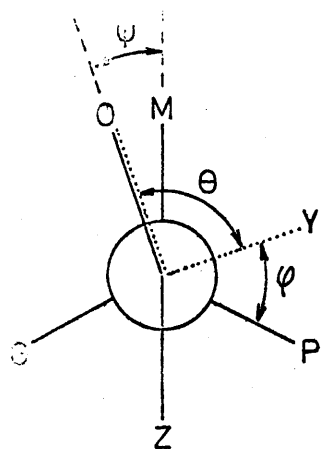
La trayectoria de la aproximación del reactivo al carbono carbonílico se supone que forma un ángulo de  $90^\circ$  con el plano en que está contenido el agrupamiento  $C=O$  en los modelos de Karabtsos (3) y Felkin (4) aunque sin dar ninguna razón especial para ello. La única que cabe dar es que dicha geometría minimiza las repulsiones entre la carga negativa del reactivo y los pares electrónicos de los enlaces del carbono carbonílico. Ahora bien como estas repulsiones no son las únicas que han de ser consideradas como luego veremos, admitiremos, únicamente que dicha trayectoria ha de estar contenida

en el plano bisetriz del agrupamiento  $C = O$ .

Por lo que respecta a la naturaleza del estado de transición, Karabatsos (3), Felkin (4) y Pérez Ossorio (5) admiten que es más bien "tipo reactante" que "tipo producto", es decir existe un grado pequeño de ruptura y formación de enlaces y su geometría no es muy distinta de la del compuesto carbonílico en su estado fundamental.

Las anteriores consideraciones bastan para explicar el estado de transición tal como lo vislumbra Karabatsos según se indica en la Figura 6.

Utilizando la proyección de Newman, la geometría del estado de transición queda definida por los ángulos  $\psi$ ,  $\theta$  y  $\phi$ .



| Modelo de Karabatsos(3) | Modelo de Felkin(4) | Modelo de Pérez-Ossorio(5) | Modelo aceptado en este trabajo              |
|-------------------------|---------------------|----------------------------|--|
| $\psi = 0^\circ$        | $\psi = 30^\circ$   | $\psi = 0^\circ$           | $0^\circ < \psi < 15^\circ$                  |
| $\theta = 90^\circ$     | $\theta = 90^\circ$ | $\theta = 75^\circ$        | $60^\circ + \psi < \theta < 75^\circ + \psi$ |
| $\phi = 30^\circ$       | $\phi = 60^\circ$   | $\phi = 45^\circ$          | $45^\circ < \phi < 60^\circ$                 |

FIGURA 6.

Pérez-Ossorio (5), aún admitiendo en sus aspectos generales el estado de transición de Karabatsos, postula, a modo de ensayo, un ángulo diedro  $\theta$  de  $75^\circ$  para tener en cuenta el progreso de la reacción desde el estado inicial (en el estado final  $\theta$  será  $60^\circ$ ).

Felkin (4) por su parte hace unas interesantes consideraciones acerca de la repulsión entre el enlace parcialmente formado C ... Y y los enlaces  $C_\alpha - M$  y  $C_\alpha - P$ .

Su proposición es que al estar el enlace C ... Y más próximo espacialmente a ("doblado hacia") los enlaces del  $C_\alpha$  de lo que estaría en el producto final, la repulsión que ejerce sobre dichos enlaces puede ser considerablemente mayor que la que cabría esperar de su baja densidad electrónica por estar sólo parcialmente formado. Esta proposición se visualiza de un modo gráfico en la Figura 7, que tomamos del trabajo citado, en la cual para exagerar la comparación representa un estado de transición tipo reactante eclipsado (a) y el producto eclipsado (b).



FIGURA 7.

En otras palabras, se postula que en el estado de transición, el "porcentaje de tensión torsional" es bastante mayor que el "porcentaje de enlace". Para minimizar entonces las citadas repulsiones, admite que el enlace parcialmente formado  $C \cdots O$  y esté en el plano bisectriz del ángulo formado por los enlaces  $C_\alpha - M$  y  $C_\alpha - P$ . Ello determina un ángulo diedro  $\phi$  de  $60^\circ$ . Como simultáneamente mantiene el ángulo de aproximación  $\theta$  en  $90^\circ$ , resulta que el enlace  $C \cdots O$  ya no queda eclipsado con relación a uno de los enlaces del  $C_\alpha$ , sino que forma un ángulo  $\psi$  de  $30^\circ$ .

Felkin al fijar la atención en la tensión torsional del enlace incipiente  $C \cdots O$  plantea un problema que merece la pena ser considerado. Sin embargo, la solución que dicho autor le da, no nos parece la única ni la más acertada, pues de hecho, el estado de transición que propugna Felkin, se parece más al producto final que al estado inicial, en contra de lo que él mismo admite como primer postulado.

#### 4.2. Modelo propuesto en el presente trabajo.

Por nuestra parte creemos que el estado actual de los conocimientos del tema, no permite precisar con exactitud la geometría del estado de transición, y que

- 29 -

éste puede tener ligeras variaciones para cada reacción en particular. No obstante a la luz de las consideraciones anteriores aceptamos como instrumento de trabajo el estado de transición cuya geometría se detalla en la Figura 6. Las razones que nos llevan a escogerlo, con preferencia a los otros a los que hemos hecho referencia son las siguientes :

1) Admitimos con los autores citados que el estado de transición se parece más bien al estado inicial. Si en éste el enlace  $C=O$  se encuentra totalmente eclipsado con un enlace del  $C_\alpha$ , en el estado de transición se encontrará casi eclipsado, de una manera que el ángulo diedro  $\psi$ , aunque finito, será próximo a  $0^\circ$ . En este aspecto nuestro modelo se parece más al de Karabatsos y Pérez-Ossorio que al de Felkin.

2) Si, en una primera aproximación, atribuimos a las repulsiones del enlace incipiente  $C \dots Y$  con los enlaces del  $C_\alpha$  la misma importancia que les da Felkin, parece necesario postular un ángulo diedro  $\phi = 60^\circ$ . Pero si simultáneamente mantenemos la condición de que el enlace incipiente  $C \dots Y$  se mantenga en el plano bisectriz del grupo  $C=O$ , por las razones antes aludidas, resulta que dicho enlace ya no queda perpendicular al enlace  $C(O)-C_\alpha$ , como se muestra en la Figura 7a, sino que forma un ángulo más abierto; entonces, las razones dadas por Felkin pierden parte de su importancia. Se llega a una solución



de compromiso suponiendo que el ángulo diedro  $\phi$ , aunque próximo a  $60^\circ$  no llega a alcanzar tal valor. El valor del ángulo diedro  $\theta$  estará entonces delimitado por los dos anteriores, ya que  $\theta = 120 + \psi - \phi$ . De esta manera, manteniendo la consecuencia que se deduce del postulado primero, quedan minimizados simultáneamente las repulsiones del enlace incipiente C.....Y con los otros enlaces del C carbonílico y con los del  $C_\alpha$ .

En realidad el modelo que vamos a utilizar se parece bastante al empleado anteriormente por Pérez-Ossorio, y puede ser considerado como un refinamiento del mismo.

Las diferencias con respecto a los modelos de Karabatsos y Felkin surgen de nuevo al tratar de los factores que deben ser considerados para evaluar el contenido energético de los estados de transición. En su muy simplificado tratamiento, Karabatsos utiliza sólo las diferencias energéticas debidas a las diferencias en el eclipsamiento del oxígeno carbonílico. Por su parte Felkin desprecia éstos, y aunque con un tratamiento meramente cualitativo, sólo concede importancia a las interacciones de los grupos Z e Y. Por nuestra parte, nuestro modelo nos lleva a considerar simultáneamente ambos tipos de interacciones, más las interacciones debidas a

la ligera modificación que ha sufrido el O carbonílico con respecto a su posición en el estado inicial.

El modo de evaluar tales interacciones para realizar una predicción de tipo semicuantitativo, se detalla más adelante. (Sección 7.2.).

## 5. TRATAMIENTO MATEMATICO GENERALIZADO DE CUALQUIER MODELO DE INDUCCION ASIMETRICA.

### 5.1. Conceptos introductorios.

El tratamiento matemático de la inducción asimétrica debe ser considerado dentro del contexto de un problema mucho más general que puede formularse de la siguiente manera: ¿Cómo depende la reactividad de una sustancia determinada de su existencia en mayor o menor extensión en forma de unos u otros conformeros, entre todos los que pueden presentarse para esa molécula?. La respuesta, en resumen, es la siguiente: en cuanto concierne a la velocidad de reacción, la población de los diversos conformeros tiene una gran importancia (\*), pe

---

(\*) La constante de velocidad de una reacción dada de un compuesto que puede estar formado por diversos conformeros, se expresa por la ecuación  $k = \sum N_i k_i$ , en donde  $k$  es la constante de velocidad empírica para la reacción en cuestión,  $N_i$  la fracción molar del conformero  $i$ -ésimo, y  $k_i$  la constante de velocidad de la reacción para dicho conformero.

ro en cuanto concierne a los posibles productos de reacción, en general no tiene ninguna.

Con frecuencia se han estudiado casos en los que los distintos confórmeros de un mismo compuesto parecen dar origen a productos diferentes.

Aunque fuera del campo que nos interesa, un ejemplo muy típico es el de la deshidrocloración catalizada por bases del 1,2-difenil-1-cloroetano a cis ó trans-estilbeno, mostrada en la Figura 8.

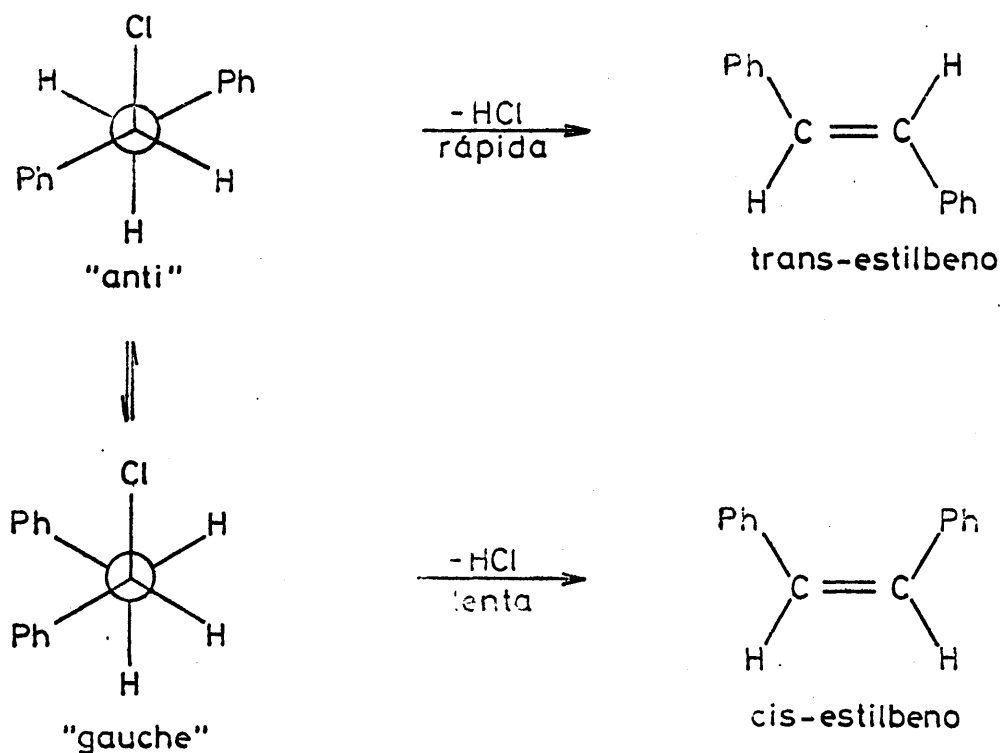


FIGURA 8.

155

Aparentemente, el predominio del trans-etilbe no en las reacciones de este tipo, está causado por el predominio del conformero "anti" sobre el "gauche" en la sustancia inicial (en estas reacciones los átomos a eliminar, Cl y H, deben estar siempre en posición anti).

## 5.2. El principio de Curtin-Hammett sencillo.

Sin embargo, Curtin y Hammett han indicado que, con tal de que la energía de activación de la reacción sea grande comparada con la barrera de rotación (que casi siempre es suficientemente pequeña), la proporción entre dos productos posibles no refleja en modo alguno las poblaciones relativas de los conformeros en el estado inicial, sino que depende sólo de la diferencia en los niveles de energía libre de los dos estados de transición que conducen a ellos. La necesidad de que la barrera de rotación entre los conformeros de la molécula inicial sea baja, para poder aplicar este principio, se comentará más adelante.

Aunque de carácter general, el principio de Curtin-Hammett tiene un claro campo de aplicación en el estudio de las proporciones entre isómeros geométricos (p.ej. isómeros cis y trans en las reacciones de eliminación, isómeros eritro y treo en reacciones de adi -

ción) o estructurales (p.ej. isómeros de posición del doble enlace en eliminación sobre sistemas cíclicos) que surgen con carácter competitivo de un mismo tipo de reacción.

Debemos resaltar que, en su expresión actual, solamente es aplicable a los casos en que existan dos únicos estados de transición efectivos que conduzcan, uno a cada uno, a los dos productos finales de la reacción. Eliel ha deducido la expresión matemática de este principio (15, págs. 149-152 y 237-238), admitiéndo implícitamente esta condición, como puede apreciarse en el diagrama energético indicado en la Figura 9, que tomamos, con algunas modificaciones, de la obra citada. Siendo 1 y 2 confórmers de la sustancia de partida, A y B productos,  $G^{A*}$  y  $G^{B*}$  los niveles de energía libre de los estados de transición de los procesos que conducen a A y B respectivamente, y  $G^{R*}$  el nivel de energía libre de la barrera para la rotación de la molécula inicial. Los niveles de energía libre para 1, 2, A y B son arbitrarios, así como el de  $G^{A*}$  con relación a  $G^{B*}$ .

El principio de Curtin-Hammett, queda entonces formulado mediante la ecuación /3/:

$$\frac{N_A}{N_B} = e^{-\frac{G^{A*} - G^{B*}}{RT}} \quad /3/$$

Insistimos en que para la deducción del principio, y por tanto para la validez de la ecuación 3 no

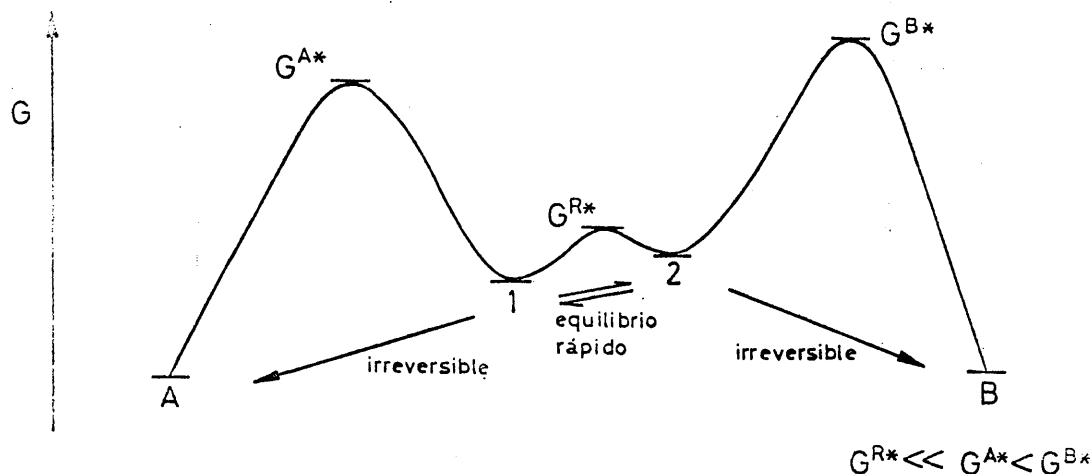


FIGURA 9

importa el que la sustancia inicial esté desdoblada o no en varios conformeros ni cual sea la estabilidad relativa -y por tanto la población- de éstos.

El principio de Curtin-Hammett se aplica de manera implícita o explícita en el tratamiento del modelo de cadena abierta de Cram (\*) y en el de Karabatsos, pues como hemos visto, en ambos se consideran dos únicos esta

---

(\*) Evidentemente también es aplicable al modelo rígido o cíclico de Cram y al dipolar de Cornforth.

os de transición significativos.

Ahora bien, hemos visto que Felkin y col. (4) y Pérez-Ossorio y col. (5,13) han señalado la necesidad de considerar más de dos estados de transición para la interpretación de la inducción asimétrica 1,2, y que dicha necesidad se hace del todo insoslayable cuando se considera la inducción asimétrica 1,3, extremo que se ilustrará con los ejemplos tratados en este trabajo. El límite máximo de estados de transición que, a priori, deben ser considerados en las reacciones representadas en la Figura 1, viene dada por la expresión:  $2.3^{(n+1)}$ .

Por todo ello, nos ha parecido oportuno efectuar un tratamiento que conduzca a la generalización del principio de Curtin-Hammett para todas aquellas reacciones que originan a dos o más isómeros distintos, independientemente del número de estados de transición significativos que hayan de ser considerados para las mismas. Este tratamiento es, que nosotros sepamos, inédito.

### 5.3. Generalización del principio de Curtin-Hammett.

Sea una sustancia inicial presente como mezcla en equilibrio de distintos conformeros 1, 2, 3, ..., etc., cuyas barreras de energía libre para la interconversión entre ellos tienen un máximo en  $G^{R*}$ . Cada uno de estos

conformeros puede ser atacado por el reactivo de dos maneras distintas, originándose diferentes caminos de reacción que conducen a los productos finales A y B en cada caso.

Representaremos por  $G_i$  el nivel de energía libre del conformero  $i$ -ésimo y por  $k_i^A$  y  $k_i^B$  las constantes de velocidad y por  $G_i^{A*}$  y  $G_i^{B*}$  los niveles de energía libre de los estados de transición, de las reacciones que conducen desde dichos conformeros a los productos A y B, respectivamente.

Siempre que  $G^{R*}$  sea suficientemente pequeño con relación a cualquier  $G_i^{A*}$  ó  $G_i^{B*}$  la velocidad de paso de un conformero a otro será suficientemente grande con relación a cualquier velocidad de transformación en A o B, de manera que en todo momento se mantiene entre los conformeros el estado de equilibrio, estando definidas las relaciones entre ellos por ecuaciones del tipo de las /4/ :

$$\frac{N_2}{N_1} = e^{-\frac{G_2 - G_1}{RT}} ; \quad \frac{N_3}{N_1} = e^{-\frac{G_3 - G_1}{RT}} ; \text{ etc... } /4/$$

en donde  $N_i$  representa la fracción molar de cada conformero.



El diagrama energético del sistema reaccionante se representa en la Figura 10.

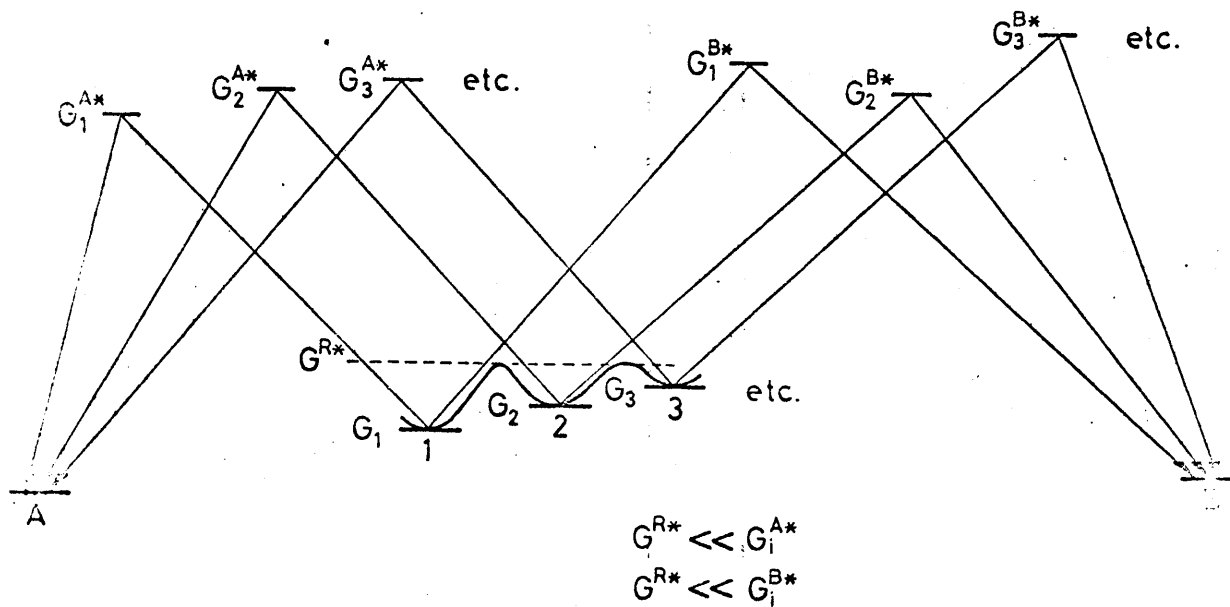
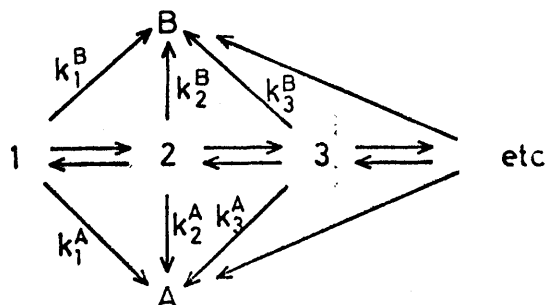


FIGURA: 10.

El conjunto de reacciones químicas que tienen lugar, vendría representado por :



La velocidad de formación de cada producto, se

r  entonces la suma de las velocidades de los distintos procesos parciales que conducen al mismo, de manera que:

$$\begin{aligned} v^A &= v_1^A + v_2^A + v_3^A + \dots = \sum_i v_i^A \quad ( \\ v^B &= v_1^B + v_2^B + v_3^B + \dots = \sum_i v_i^B \quad ( \end{aligned} \quad /5/$$

Admitiremos ahora que la ecuación de velocidad es la misma para todas las reacciones parciales y que además el orden cinético de la reacción para la sustancia inicial desdoblada en conform meros es siempre la unidad. En particular esto es cierto para las reacciones de adición nucleófila en las que la sustancia inicial desdoblada en conform meros es el compuesto carbonílico, y en general, para todas aquellas reacciones a las que se aplica el principio de Curtin-Hammett en su formulación más sencilla.

Tendremos entonces que:

$$\begin{aligned} v_i^A &= N_i k_i^A \quad ( \\ v_i^B &= N_i k_i^B \quad ( \end{aligned} \quad /6/$$

Combinando las ecuaciones /2/, /5/ y /6/, se llega a:

$$\frac{N_A}{N_B} = \frac{N_1 k_1^A + N_2 k_2^A + N_3 k_3^A + \dots}{N_1 k_1^B + N_2 k_2^B + N_3 k_3^B + \dots} = \frac{\sum_i N_i k_i^A}{\sum_i N_i k_i^B} \quad /7/$$

Si en la ecuación /7/, dividimos el numerador y denominador del segundo miembro por una  $N_i$  cualquiera, por ejemplo  $N_1$ , nos queda:

$$\frac{N_A}{N_B} = \frac{k_1^A + \frac{N_2}{N_1} k_2^A + \frac{N_3}{N_1} k_3^A + \dots}{k_1^B + \frac{N_2}{N_1} k_2^B + \frac{N_3}{N_1} k_3^B + \dots} \quad /8/$$

Ahora bien, según la teoría de las velocidades absolutas de reacción, la constante de velocidad de reacción,  $k_r$  viene dada por:

$$k_r = \kappa \frac{kT}{h} e^{-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}} \quad /9/$$

Siendo  $k$  y  $h$  las constantes universales de Boltzmann y Planck, respectivamente y  $\kappa$  el coeficiente de transmisión.

La ecuación /9/ singularizada para cada una de las reacciones que se producen a partir de cualquier diastereómero queda:

$$\begin{aligned} k_i^A &= \kappa \frac{kT}{h} e^{-\frac{G_i^{A^\ddagger} - G_i}{RT}} \\ k_i^B &= \kappa \frac{kT}{h} e^{-\frac{G_i^{B^\ddagger} - G_i}{RT}} \end{aligned} \quad \left( \begin{array}{l} ) \\ ( \\ ) \\ ( \\ ) \\ ( \end{array} \right) \quad /10/$$

El coeficiente de transmisión,  $\kappa$ , debe ser el

mismo para todas las reacciones parciales, pues son de la misma naturaleza. Si sustituimos entonces las ecuaciones /4/ y /10/ en /8/, y simplificamos los factores comunes, queda:

$$\frac{N_A}{N_B} = \frac{e^{-\frac{G_1^A - G_1}{RT}} + e^{-\frac{G_2^A - G_1}{RT}} \cdot e^{-\frac{G_2^A - G_2}{RT}} + e^{-\frac{G_3^A - G_1}{RT}} \cdot e^{-\frac{G_3^A - G_3}{RT}} + \dots}{e^{-\frac{G_1^B - G_1}{RT}} + e^{-\frac{G_2^B - G_1}{RT}} \cdot e^{-\frac{G_2^B - G_2}{RT}} + e^{-\frac{G_3^B - G_1}{RT}} \cdot e^{-\frac{G_3^B - G_3}{RT}} + \dots}$$

$$= \frac{e^{-\frac{G_1^A - G_1}{RT}} + e^{-\frac{G_2^A - G_1}{RT}} + e^{-\frac{G_3^A - G_1}{RT}} + \dots}{e^{-\frac{G_1^B - G_1}{RT}} + e^{-\frac{G_2^B - G_1}{RT}} + e^{-\frac{G_3^B - G_1}{RT}} + \dots} = \frac{e^{-\frac{G_1^A}{RT}} + e^{-\frac{G_2^A}{RT}} + e^{-\frac{G_3^A}{RT}} + \dots}{e^{-\frac{G_1^B}{RT}} + e^{-\frac{G_2^B}{RT}} + e^{-\frac{G_3^B}{RT}} + \dots}$$

Es decir

$$\frac{N_A}{N_B} = \frac{\sum_i e^{-\frac{G_i^A}{RT}}}{\sum_i e^{-\frac{G_i^B}{RT}}} \quad /11/$$

La ecuación /11/ representa entonces el principio de Curtin-Hammett generalizado, y evidentemente se reduce a la ecuación /3/, correspondiente al principio de Curtin-Hammett sencillo, cuando sólo se consideran dos

únicos estados de transición.

5.4 Comentarios en torno a la aplicación del principio de Curtin-Hammett a las reacciones de adición nucleófila a compuestos carbonílicos.

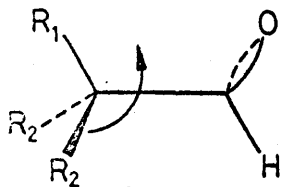
Respecto a la utilización de la ecuación /11/, debemos tener en cuenta, que los  $G_i^*$  no representan necesariamente un nivel absoluto de energía libre, respecto a los niveles de energía libre de los conformeros,  $G_i$ . Basta con que todos los  $G_i^*$  estén calculados respecto a un mismo nivel de referencia, ya que si a continuación se calculasen sobre un nivel distinto en  $\Delta G$ , ello equivaldría a multiplicar el numerador y denominador del segundo miembro de la ecuación /11/ por la cantidad  $e^{\frac{\Delta G}{RT}}$ , con lo que el resultado seguiría siendo el mismo. Esto tiene una consecuencia práctica notable y es que si bien podría resultar difícil la evaluación de un nivel absoluto para los  $G_i^*$ , normalmente no lo es al tabular las diferencias en energía libre que puedan corresponder a las particularidades estructurales que distinguen a unos estados de transición de otros, lo que en realidad equivale a tomar los valores de los  $G_i^*$  respecto a un nivel de referencia relativamente próximo a su valor absoluto.

Una posibilidad que surge de la utilización de la ecuación /11/ es la de predecir la influencia de la temperatura sobre la proporción relativa en que se ob -

tienen los diastereómeros. Este es un aspecto de indudable interés ya que, teóricamente al menos, estudiando una reacción a distintas temperaturas sería posible calcular todas las diferencias entre los niveles  $G_i^{A*}$  y  $G_i^{B*}$  y entonces someter a prueba los distintos métodos (teóricos o empíricos) de calcular dichas diferencias, y en definitiva el mecanismo supuesto para la reacción. Hasta el presente, el estudio de la variación de la estereoselectividad de las reacciones de adición nucleófila con la temperatura se ha realizado para relativamente pocas (en relación con el número de reacciones cuya estereoselectividad se ha estudiado a una sola temperatura). Pese a esta falta de estudios sistemáticos, parece ser (9, 16) que tanto para la inducción asimétrica 1,3 como para la 1,2, la estereoselectividad disminuye al aumentar la temperatura, lo cual, en términos generales está previsto por la ecuación /11/ ya que la variación con la temperatura de las diferencias entre los distintos  $G_i^{A*}$  y  $G_i^{B*}$ , debe ser relativamente poco importante.

La condición previa para la aplicabilidad del principio de Curtin-Hammett a las reacciones de adición nucleófila a compuestos carbonílicos se traduce en que las barreras para la rotación en el compuesto carbonílico deben ser notablemente inferiores a la energía libre de activación de la reacción.

Las barreras para la rotación alrededor del enlace  $C_{sp^2} - C_{sp^3}$  en aldehídos según se indica en la Figura 11 son del orden de 1,1 - 1,5 Kcal/mol.



| $R_1$ | $R_2$ | Barrera en kcal/mol | Referencia |
|-------|-------|---------------------|------------|
| H     | H     | 1,16                | 17a        |
| Me    | H     | 1,48                | 17a        |
| Me    | Me    | 1,10                | 17b        |

FIGURA 11.

Aunque estos valores están determinados para la molécula aislada y pudieran ser algo distintos en solución, es de esperar que para cualquier compuesto carbonílico, tal barrera, la única que hay que considerar para la inducción asimétrica 1,2 se mantenga dentro de ese orden de magnitud.

En el caso de la inducción asimétrica 1,3, hay que considerar también la barrera para la rotación alrededor del enlace  $C_{sp^3\alpha} - C_{sp^3\beta}$ . Esta barrera, bastante más importante, debe ser del orden de 3,5 Kcal/mol (véase Sección 2.2., Parte II).

Ahora bien, las adiciones de reactivos de Grig

nard a compuestos carbonílicos (18,19) y las reducciones con hidruros metálicos (20,21) transcurren con valores de  $\Delta G^*$  del orden de 8 a 15 Kcal/mol a temperaturas próximas a la ambiente.

El margen es pues lo suficientemente holgado como para que la aplicación del principio de Curtin-Hammett parezca indiscutible.

#### 6. METODO PROPUESTO PARA LA PREDICCION DE LA INDUCCION ASIMETRICA.

Como resumen y corolario de las ideas expuestas hasta el momento, para el estudio de la inducción asimétrica en las reacciones de adición nucleófila a compuestos carbonílicos asimétricos, proponemos el siguiente método de trabajo:

- a) Definición de los  $2.3^{(n+1)}$  estados de transición que puedan conducir a cualquiera de los productos diastereómeros.
- b) Análisis de las interacciones presentes en cada uno de ellos (para las reacciones objeto de nuestro estudio serán sólo interacciones de origen estérico).
- c) Evaluación de la magnitud energética de tales in



teracciones y cálculo de los distintos niveles  $G_i^{A*}$  y  $G_i^{B*}$ , respecto a un mismo nivel de referencia.

d) Aplicación de la ecuación /11/.

A continuación se detalla la aplicación de este método a las reacciones objeto del presente trabajo.

## 7. PREDICCIÓN DE LA INDUCCIÓN ASIMÉTRICA EN LA CONDENSACION DEL 3-FENILBUTANAL CON EL BROMURO FENILMAGNESIO.

### 7.1. Definición de los estados de transición.

A priori, el número de estados de transición a considerar es 18 (es decir  $2 \cdot 3^{n+1}$ , con  $n=1$ ). Para simplificar su estudio, y puesto que las particularidades de su geometría han quedado definidas en la Figura 6, nos limitaremos a representar sobre cada uno de los nueve conformeros del compuesto carbonílico en su estado fundamental los dos posibles modos de ataque, cada uno conducente a un diastereómero, dando por entendido que los cálculos se refieren al estado de transición por el que se pasaría en cada proceso.

Alrededor del enlace C1 - C2 del compuesto car

bonílico, las conformaciones preferidas son las representadas en la Figura 12: (\*)

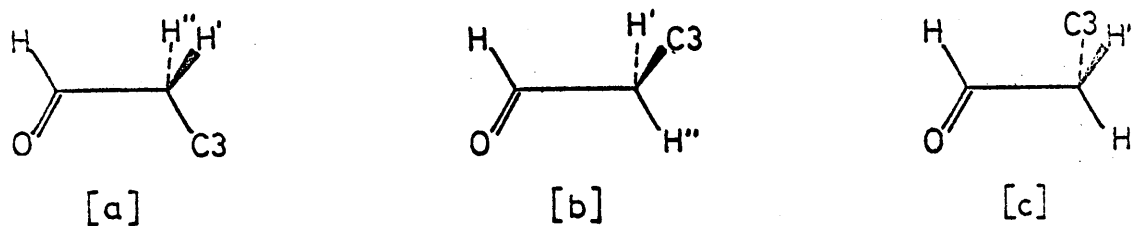


FIGURA 12 .

Las conformaciones preferidas alrededor del enlace C2 - C3 se representa en la Figura 13, para una con

---

(\*) En las figuras 12, 13 y 14 se utilizan indistintamente fórmulas en perspectiva o proyecciones tipo Newman, según convenga a la claridad de la interpretación del dibujo. Asimismo, para facilitar la comprensión nos ha parecido oportuno diferenciar formalmente los dos átomos de hidrógeno del grupo metileno (H' y H''). Finalmente debemos advertir que para una perfecta comprensión de los aspectos geométricos e interacciones estéricas que se discuten, de aquí en adelante puede ser necesario la utilización de algún tipo de modelos moleculares.

figuración absoluta R en C3 :

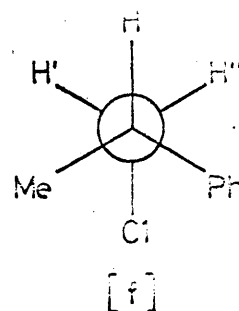
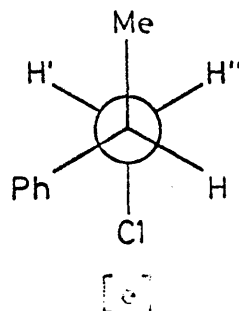
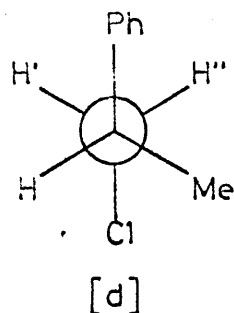


FIGURA 13 .

Combinando las conformaciones a , b y c con las conformaciones d , e y f respectivamente, se obtienen los nueve conformeros posibles para el compuesto carbonílico, que se representa en la Figura 14. Simultáneamente se han representado los dos modos de ataque, que, sobre cada uno de ellos puede efectuar el reactivo. Por  $\text{Ph}^-$  se indica, más que un anión libre, la entidad nucleófila en tránsito del metal al carbonilo. Las letras E ó T señalan la configuración (eritro ó treo) del carbinol que resulta del ataque indicado.

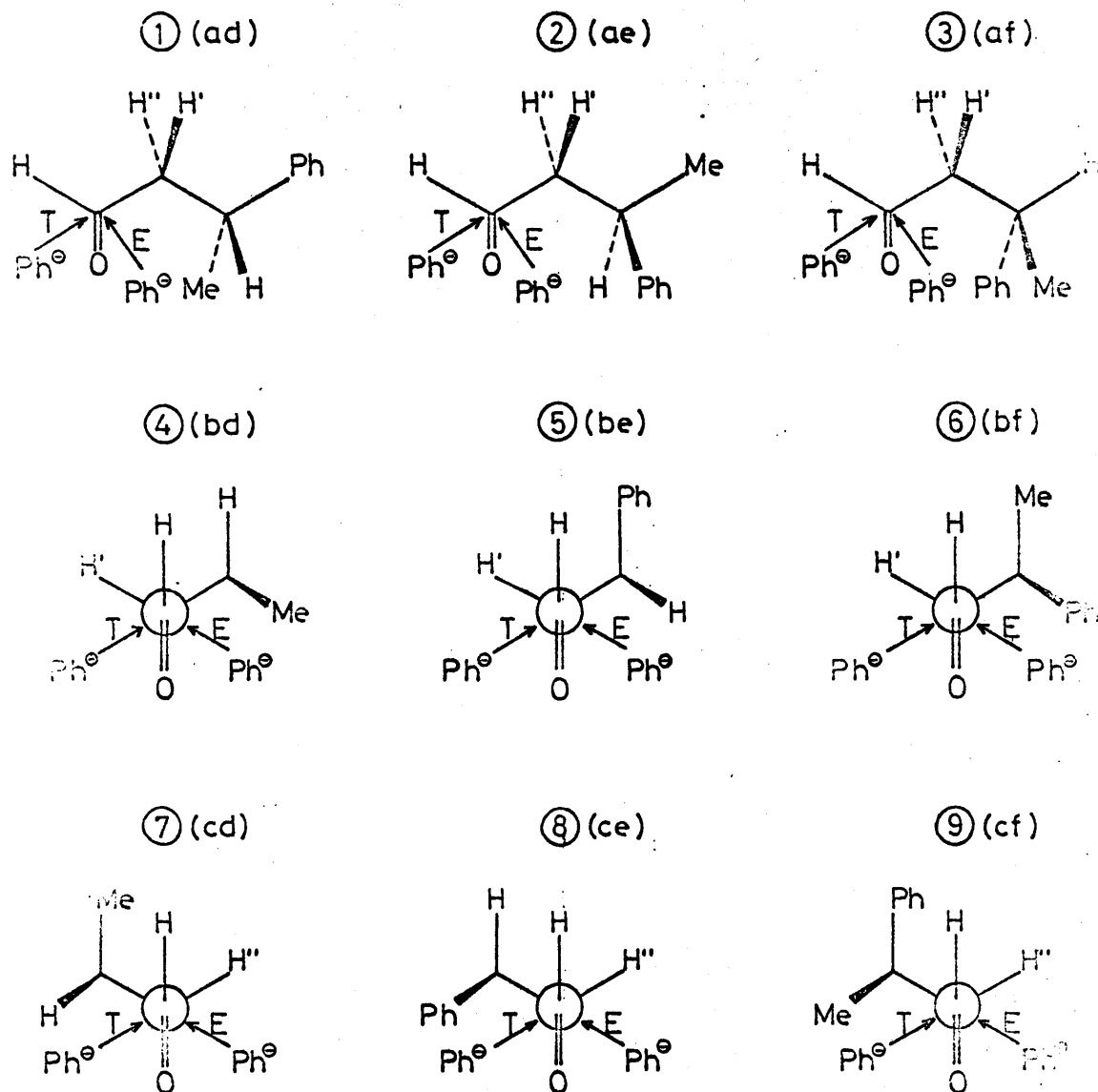


FIGURA 14 .

## 7.2. Definición y evaluación de las interacciones estéricas que inestabilizan los estados de transición.

Vamos a contabilizar a continuación los distintos tipos de interacciones que inestabilizan, de manera diferencial los distintos estados de transición.

proponiendo un método para evaluarlos.

7.2.1. Interacciones preexistentes en el conformero del compuesto carbonílico inicial que se conservan total o parcialmente en el estado de transición.

7.2.1.1. Interacciones debidas al eclipsamiento del O carbonílico.

Cabe distinguir dos tipos fundamentales, según el oxígeno esté eclipsado con el átomo de carbono C3, o con alguno de los átomos de hidrógeno del grupo metileno. Se representarán respectivamente por  $(O-C3)_e$  y  $(O-H)_e$ , se les atribuye el mismo valor que tendrían en el compuesto carbonílico original multiplicado por un factor de corrección,  $w$ , que tiene en cuenta la diferencia geométrica entre el estado inicial y el de transición. Puesto que dicha diferencia es relativamente pequeña,  $w$  se le atribuye un valor de 0'95.

Respecto a los valores de tales interacciones en el compuesto carbonílico inicial, parece que los últimos datos de que se dispone son los de Karabatsos (22) deducidos del estudio de las preferencias conformacionales en acetaldehidos sustituidos. En términos generales puede afirmarse que cualquier grupo hidrocarbonado se eclipsa con el oxígeno con preferencia al hidrógeno.

El valor energético de dicha "preferencia", a su vez depende de la estructura particular del grupo eclipsado. Para nuestros fines, parecen interesantes los tres ejemplos que se representan en la Figura 15 y que tomamos del trabajo citado :

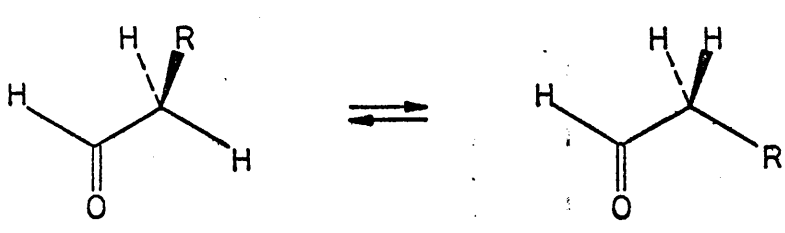
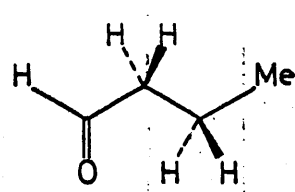
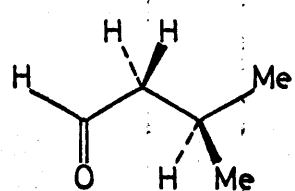
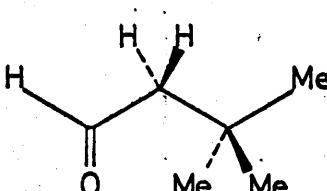
| Equilibrio conformacional   |   |  |
|---|---|--|
|  |   |  |
| Naturaleza del grupo  | Conformacion privilegiada   | Diferencia de interacciones<br>(O-H)e - (O-C)e |
| $R \equiv Et$   |   | 0,70 Kcal/mol                                  |
| $R \equiv Pr^i$   |  | 0,40 Kcal/mol                                  |
| $R \equiv Bu^t$   |  | 0,25 Kcal/mol                                  |

FIGURA 15 .

Evidentemente, para el caso en que  $R \equiv P_r^i$ , el "aspecto" que presenta el átomo de carbono eclipsado frente al O carbonílico es el mismo que en el conformero (1) de la Figura 14. La diferencia  $(O-H)_e - (O-C)_e$  puede tomarse entonces igual a 0,40 Kcal, al comparar cualquiera de los conformeros (4) a (9) con el conformero (1).

Lamentablemente, no existen datos para compuestos modelos que presentan un eclipsamiento con el oxígeno carbonílico igual al existente en los conformeros (2) y (3). Debido al mayor tamaño del grupo fenilo respecto al metilo tal eclipsamiento debe suponer un contenido energético algo mayor en (2) que en (1); dado el orden de magnitudes en que nos movemos, se ha estimado.

$$(O-C)_e (2) - (O-C)_e (1) = 0,05 \text{ Kcal/mol}$$

A su vez, por comparación con los datos de la Figura 15, se puede suponer que:

$$(O-C)_e (3) - (O-C)_e (2) = 0,15 \text{ Kcal/mol}$$

con lo que

$$(O-C)_e (3) - (O-C)_e (1) = 0,20 \text{ Kcal/mol}$$

7.2.1.2. Interacciones del tipo 1,3 paralelas entre el átomo de hidrógeno unido al C1 y alguno de los grupos unidos al C3.

Las interacciones de este tipo aparecen en los estados de transición procedentes de los conformeros ④ a ⑨. La posición relativa de los átomos o grupos que interactúan no se altera al pasar del compuesto carbonílico inicial al producto saturado final, por lo que cabe suponer que también será la misma en el estado de transición. Su contenido energético lo hemos tomado en consecuencia, igual al que tendría en el producto final. Es decir, en este caso, al factor de corrección,  $x$ , definido como anteriormente, se le asigna el valor 1,00.

Las interacciones modelo de este tipo que se necesitan para los cálculos con esta reacción son:

$$(H-H)_{(1,3)} = 0,00 \text{ Kcal/mol}$$

$$(H-Me)_{(1,3)} = 0,85 \text{ Kcal/mol}$$

$$(H-Ph)_{(1,3)} = 1,50 \text{ Kcal/mol}$$

Para una discusión de estos valores, véase más adelante (Sección 3.2. Parte II).



### 7.2.2. Interacciones de nueva formación.

#### 7.2.2.1. Interacciones debidas a la aproximación del grupo entrante.

En el estado de transición el grupo entrante, en este caso un fenilo, se encuentra en una posición sesgada respecto a los sustituyentes del C2. Normalmente se admiten (23, pags. 13-26) como nulas las interacciones sesgadas de cualquier grupo con respecto al hidrógeno. En cuanto a las interacciones con el C3, varían de un estado de transición a otro, ya que dependen de cual de los grupos unidos al C3 se eclipsa con el grupo entrante; es decir en realidad lo que hay que contabilizar son las interacciones de tipo (1,3) paralelas. Su valor puede estimarse como el mismo que tendrían en el producto final, multiplicado por un factor de corrección, y. Dado que el sustituyente se aproxima siguiendo una trayectoria que casi coincide con la dirección que tendrá el enlace una vez formado, y puesto que debe acercarse para poder formar el enlace incipiente, hasta una distancia relativamente próxima a la distancia final del enlace, nos ha parecido que este tipo de interacciones es uno de los más importantes y en consecuencia hemos asignado a y un valor de 0,90.

Las energías de interacción que hemos tomado

como modelo son las siguientes :

$$(\text{Ph-H})_{(1,3)} = 1,50 \text{ Kcal/mol}$$

$$(\text{Ph-Me})_{(1,3)} \geq 4,10 \text{ Kcal/mol}$$

$$(\text{Ph-Ph})_{(1,3)} \geq 5,20 \text{ Kcal/mol}$$

Para una discusión de estos valores véase más adelante (Sección 3.2. Parte, II).

#### 7.2.2.2. Interacciones debidas a la modificación de la posición del oxígeno carbonílico.

Debido al progreso de la reacción, al llegar al estado de transición, el oxígeno carbonílico se ha desplazado hacia el lado opuesto a aquel por el que se aproxima al reactivo.

Cuando se complete la reacción, tal desplazamiento habrá conducido a una interacción del tipo (1,3) paralela entre dicho átomo de oxígeno y alguno de los sustituyentes del C3. Tal interacción incipiente puede contabilizarse en el estado de transición como la que existirá en el producto final multiplicada por un factor de corrección z. Ahora bien, el desplazamiento del átomo de oxígeno respecto al estado inicial es muy pequeño según el modelo aceptado, por lo que de hecho, este tipo de interacciones serán relativamente poco importantes y así

a z le hemos asignado el valor 0,05.

Las energías de interacción que hemos tomado como modelo son :

$$(O-H)_{(1,3)} = 0,30 \text{ Kcal/mol}$$

$$(O-Me)_{(1,3)} = 2,00 \text{ Kcal/mol}$$

$$(O-Ph)_{(1,3)} = 3,10 \text{ Kcal/mol}$$

Para una discusión de estos valores, véase más adelante (Sección 3.2, Parte II).

### 7.3. Evaluación de la estabilidad relativa de los estados de transición.

En la Tabla I quedan contabilizadas todas las interacciones que, de acuerdo con las premisas anteriores, inestabilizan, de manera diferencial los estados de transición de los 18 caminos de reacción a considerar.

La energía libre de cada estado de transición, tomado como nivel de referencia un estado de transición hipotético para el que todas las interacciones definidas fueren nulas, vendrá dada por la suma de las correspondientes energías de interacción. Los resultados numéricos, así como las correspondientes funciones exponenciales, calculadas a 35°C (tª de ebullición del éter) quedan contabilizadas en la Tabla II.

TABLA I

Computo de las energías de interacción (\*) que inestabilizan los estados de transición para la reacción  $\text{Ph(Me)CH-CH}_2\text{CHO} + \text{Ph Mg Br}$ .

| Factor de corrección respecto a las interacciones modelo. | Interacciones preexistentes en el conformero inicial que se conservan total o parcialmente. |  | Interacciones de nueva formación   |  |
|---|---|--|--|--|
|   | De eclipsamiento del O carbonílico.   | (1,3) paralelas del grupo Z                                      | (1,3) paralelas del reactivo atacante.                                   | (1,3) paralelas del átomo de O                                   |
|   | $\underline{w} = 0,95$  | $\underline{x} = 1,00$   | $\underline{y} = 0,90$   | $\underline{z} = 0,05$   |
| 1 — T<br>1 — E  | $(\text{O} - \text{C3})_{\text{e}} = 0,00$<br>$(\text{O} - \text{C3})_{\text{e}} = 0,00$    |  | $(\text{Ph-Me})_{(1,3)} \geq 4,10$<br>$(\text{Ph-H})_{(1,3)} = 1,50$     | $(\text{O-H})_{(1,3)} = 0,30$<br>$(\text{O-Me})_{(1,3)} = 2,00$  |
| 2 — T<br>2 — E  | $(\text{O} - \text{C3})_{\text{e}} = 0,05$<br>$(\text{O} - \text{C3})_3 = 0,05$             |  | $(\text{Ph-H})_{(1,3)} = 1,50$<br>$(\text{Ph-Ph})_{(1,3)} \geq 5,20$     | $(\text{O-Ph})_{(1,3)} = 3,10$<br>$(\text{O-H})_{(1,3)} = 0,30$  |
| 3 — T<br>3 — E  | $(\text{O} - \text{C3})_{\text{e}} = 0,20$<br>$(\text{O} - \text{C3})_{\text{e}} = 0,20$    |  | $(\text{Ph-Ph})_{(1,3)} \geq 5,20$<br>$(\text{Ph-Me})_{(1,3)} \geq 4,10$ | $(\text{O-Me})_{(1,3)} = 2,00$<br>$(\text{O-Ph})_{(1,3)} = 3,10$ |
| 4 — T<br>4 — E  | $(\text{O} - \text{H})_{\text{e}} = 0,40$<br>$(\text{O} - \text{H})_{\text{e}} = 0,40$      | $(\text{H-H})_{(1,3)} = 0,00$<br>$(\text{H-H})_{(1,3)} = 0,00$   | $(\text{Ph-Me})_{(1,3)} \geq 4,10$                                       | $(\text{O-Me})_{(1,3)} = 2,00$                                   |
| 5 — T<br>5 — E  | $(\text{O} - \text{H})_{\text{e}} = 0,40$<br>$(\text{O} - \text{H})_{\text{e}} = 0,40$      | $(\text{H-Ph})_{(1,3)} = 1,50$<br>$(\text{H-Ph})_{(1,3)} = 1,50$ | $(\text{Ph-H})_{(1,3)} = 1,50$   | $(\text{O-H})_{(1,3)} = 0,30$                                    |
| 6 — T<br>6 — E  | $(\text{O} - \text{H})_{\text{e}} = 0,40$<br>$(\text{O} - \text{H})_{\text{e}} = 0,40$      | $(\text{H-Me})_{(1,3)} = 0,85$<br>$(\text{H-Me})_{(1,3)} = 0,85$ | $(\text{Ph-Ph})_{(1,3)} \geq 5,20$                                       | $(\text{O-Ph})_{(1,3)} = 3,10$                                   |
| 7 — T<br>7 — E  | $(\text{O} - \text{H})_{\text{e}} = 0,40$<br>$(\text{O} - \text{H})_{\text{e}} = 0,40$      | $(\text{H-Me})_{(1,3)} = 0,85$<br>$(\text{H-Me})_{(1,3)} = 0,85$ | $(\text{Ph-H})_{(1,3)} = 1,50$   | $(\text{O-H})_{(1,3)} = 0,30$                                    |
| 8 — T<br>8 — E  | $(\text{O} - \text{H})_{\text{e}} = 0,40$<br>$(\text{O} - \text{H})_{\text{e}} = 0,40$      | $(\text{H-H})_{(1,3)} = 0,00$<br>$(\text{H-H})_{(1,3)} = 0,00$   | $(\text{Ph-Ph})_{(1,3)} \geq 5,20$                                       | $(\text{O-Ph})_{(1,3)} = 3,10$                                   |
| 9 — T<br>9 — E  | $(\text{O} - \text{H})_{\text{e}} = 0,40$<br>$(\text{O} - \text{H})_{\text{e}} = 0,40$      | $(\text{H-Ph})_{(1,3)} = 1,50$<br>$(\text{H-Ph})_{(1,3)} = 1,50$ | $(\text{Ph-Me})_{(1,3)} \geq 4,10$                                       | $(\text{O-Me})_{(1,3)} = 2,00$                                   |

(\*) Todas las energías de interacción modelo expresadas en Kcal/mol.

TABLA II

Energías libres de los estados de transición correspondientes a la reacción  
 $\text{PhCH(Me)-CH}_2\text{-CHO} + \text{PhMgBr}$  y sus correspondientes funciones exponenciales  
 a 35°C.

| Conformero<br>de<br>partida | Procesos conducentes a TREO<br>i — T |                        |  |                        | Procesos conducentes a ERITRO<br>i — E |  |                        |
|-----------------------------|--------------------------------------|------------------------|--|------------------------|--|--|------------------------|
|                             | $G_i^{T^*}$<br>(Kcal/mol)            | $\frac{G_i^{T^*}}{RT}$ | $10^3 \cdot e^{-\frac{G_i^{T^*}}{RT}}$ | $\frac{G_i^{T^*}}{RT}$ | $\frac{G_i^{E^*}}{RT}$                 | $10^3 \cdot e^{-\frac{G_i^{E^*}}{RT}}$ | $\frac{G_i^{E^*}}{RT}$ |
| 1                           | $\geq 3,71$                          | $\geq 6,08$            | $\leq 2,3$                             | 1,45                   | 2,37                                   | 94                                     |                        |
| 2                           | 1,55                                 | 2,54                   | 80                                     | $\geq 4,74$            | $\geq 7,77$                            | $\leq 0,4$                             |                        |
| 3                           | $\geq 4,87$                          | $\geq 7,99$            | $\leq 0,3$                             | $\geq 4,04$            | $\geq 6,62$                            | $\leq 1,4$                             |                        |
| 4                           | 0,48                                 | 0,787                  | 456                                    | $\geq 4,07$            | $\geq 6,67$                            | $\leq 1,3$                             |                        |
| 5                           | 1,90                                 | 3,11                   | 45                                     | 3,23                   | 5,29                                   | 5                                      |                        |
| 6                           | 1,39                                 | 2,28                   | 103                                    | $\geq 5,91$            | $\geq 9,2$                             | $\leq 0,1$                             |                        |
| 7                           | 2,58                                 | 4,22                   | 15                                     | 1,25                   | 2,05                                   | 129                                    |                        |
| 8                           | $\geq 5,06$                          | $\geq 8,29$            | $\leq 0,3$                             | 0,54                   | 0,885                                  | 414                                    |                        |
| 9                           | $\geq 5,57$                          | $\geq 9,13$            | $\leq 0,1$                             | 1,98                   | 3,24                                   | 39                                     |                        |

7.4. Resultados predictivos finales.

El examen de las Tablas I y II nos indica que en la práctica, se pueden despreciar todos aquellos procesos para los que se producen interacciones del tipo (Me-Ph)<sub>(1,3)</sub> y (Ph-Ph)<sub>(1,3)</sub> que son precisamente aquellas para las que sólo se ha podido estimar un límite mínimo.

Sustituyendo entonces los valores de las funciones exponenciales correspondientes a los demás procesos en la ecuación /11/, nos queda :

$$\frac{N_T}{N_E} = \frac{80 + 456 + 45 + 103 + 15}{94 + 5 + 129 + 414 + 39} = \frac{699}{681}$$

Los porcentajes previstos para cada uno de los isómeros, será por tanto :

$$T : \frac{699}{699 + 681} \cdot 100\% = 50,7\%$$

$$E : \frac{681}{699 + 681} \cdot 100\% = 49,3\%$$

Vemos que el método predice un ligerísimo predominio del isómero treo sobre el eritro.

8. PREDICCIÓN DE LA INDUCCIÓN ASIMÉTRICA EN LA REDUCCIÓN DE LA 1,3-DIFENILBUTANONA-1 CON TETRAHEDRUROALUMINATO DE LITIO.

Seguiremos aquí un método de trabajo paralelo al utilizado en la Sección precedente respecto a la síntesis de ambos diastereómeros del 1,3-difenilbutanol-1 a partir del 3-fenilbutanal, por lo que únicamente nos extenderemos en consideraciones detalladas en aquellos aspectos que presentan nuevas particularidades.

8.1. Definición de los estados de transición.

Las conformaciones del compuesto carbonílico original alrededor de los enlaces C1-C2 y C2-C3 quedan representados en las Figuras 16 y 17, respectivamente.

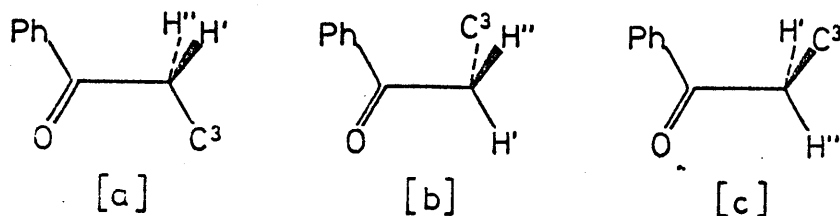


FIGURA 16

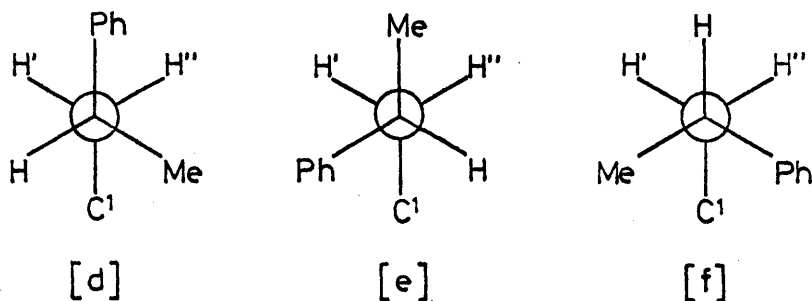


FIGURA 17 .

Los distintos modos de ataque que conducen a los 18 estados de transición, en la Figura 18. También aquí  $H^-$  representa más que un anión libre, la entidad nucleófila en tránsito del metal al carbonilo.

8.2. Definición y evaluación de las interacciones estéricas que inestabilizan los estados de transición.

8.2.1. Interacciones preexistentes en el conformero del compuesto carbonílico inicial que se conservan total o parcialmente en el estado de transición.

8.2.1.1. Interacciones debidas al eclipsamiento del oxígeno carbonílico.

Al carecer de datos relativos a las energías de interacción del eclipsamiento del oxígeno carbonílico en cetonas, hemos considerado, siguiendo a Karabatosos (3) que estas serían las mismas que en los aldehí-



dos, suposición que, en si, parece bastante razonable, ya que las diferencias entre unos y otros se encuentran "al exterior" de la zona considerada. El valor del factor de corrección para aplicar al estado de transición,  $\underline{w}$ , se ha tomado, también el mismo que para la reacción anterior.

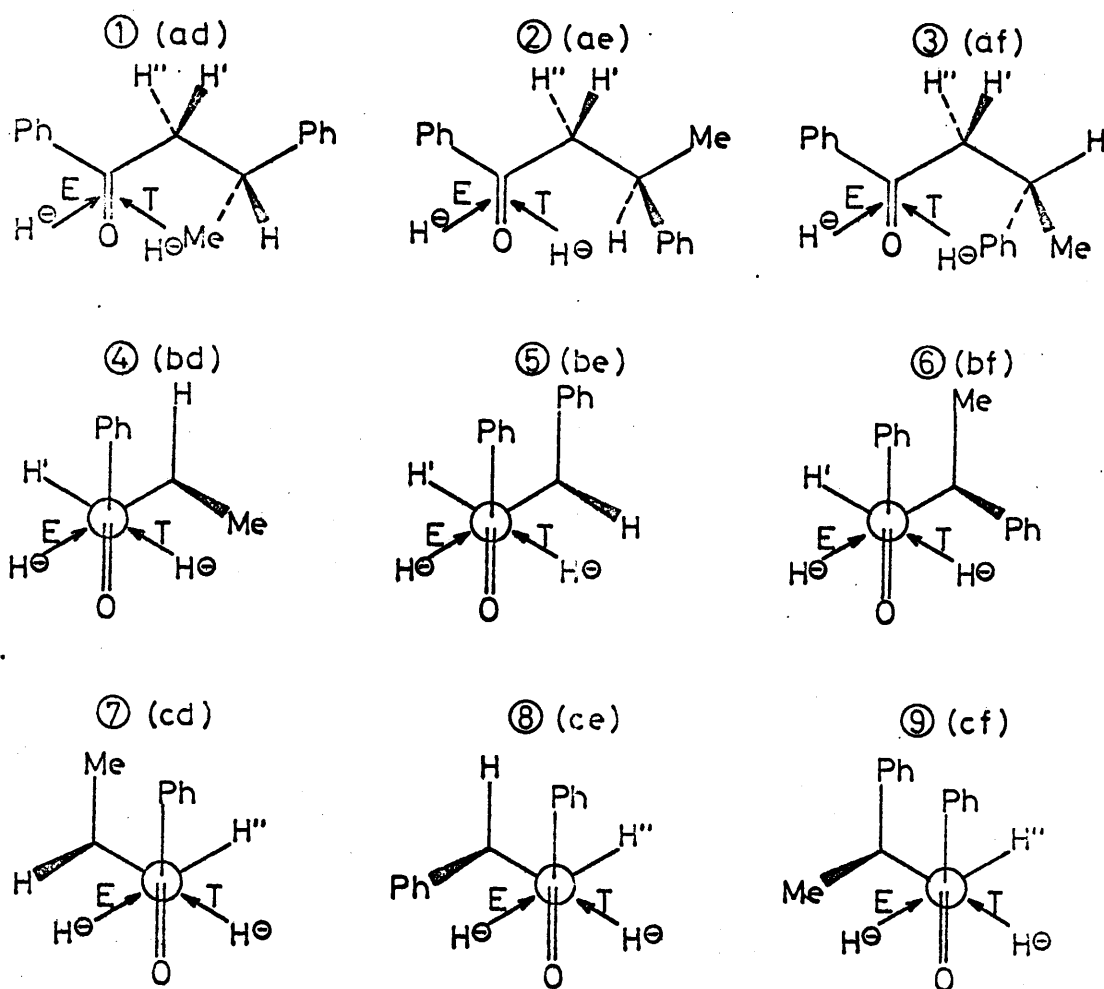


FIGURA 18 .

8.2.1.2. Interacciones del tipo (1,3) paralelas entre el grupo fenilo unido al C1 y alguno de los grupos unidos al C3.

Tales interacciones se dan nuevamente en los estados de transición desarrollados a partir de los conformeros ④ a ⑨. Por la misma razón que antes, el factor de corrección,  $x$ , se considera aquí igual a 1.00. Los valores utilizados para estas interacciones, se han citado anteriormente, y se discuten más adelante (Sección 3.2.. Parte II).

#### 8.2.2. Interacciones de nueva formación.

##### 8.2.2.1. Interacciones debidas a la aproximación del grupo entrante.

En las reducciones con  $\text{LiAlH}_4$ , el grupo que ataca al compuesto carbonílico no es un anión libre,  $\text{H}^-$ , sino el anión complejo  $\text{AlH}_4^-$ , que debe acercarse hasta una distancia suficientemente próxima para que en el estado de transición, se haya formado un enlace incipiente C.....H. Por ello los efectos estéricos a considerar, son los de la aproximación del grupo  $\text{AlH}_4^-$ , cuyo tamaño efectivo es considerablemente superior al del átomo de hidrógeno, o "grupo entrante" que finalmente quedaría sobre el producto de la reacción.

Más aún, se ha sugerido (\*) que, si se utilizan relaciones estequiométricas de compuesto carbonílico y  $\text{LiAlH}_4$ , el agente reductor será  $\text{AlH}_4^-$  en los primeros momentos de la reacción, ya que después serán grupos complejos de naturaleza  $\left[\text{AlH}_{(4-m)}(\text{OR})_m\right]^-$ , en los que  $m$  varia de 1 a 3.

Debido a estas particularidades, en el cómputo de las interacciones hemos representado el reactivo atacante por "H" que significa un reactivo de tamaño efectivo medio tal que sus interacciones, consideradas constantes a lo largo de la reacción, reflejen el resultado efectivo final.

Respecto al tamaño efectivo de "H", hemos de tener en cuenta lo siguiente: El anión  $\text{AlH}_4^-$  debe de tener un tamaño mayor que  $\text{BH}_4^-$ , el cual a su vez es mayor que la molécula  $\text{CH}_4$ , con la que es isoelectrónico. Por ello, los requerimientos estéricos del grupo  $-\text{AlH}_3^-$  deben ser mayores, que los del grupo metilo. El hecho de que también ataquen especies del tipo  $\left[\text{AlH}_{(4-m)}(\text{OR})_m\right]^-$  contribuye a aumentar el tamaño efectivo de "H", si bien no excesivamente ya que, salvo el caso de que  $m=3$ ,

---

(\*) Colloque de Montpellier. (Véase Ref. 16)

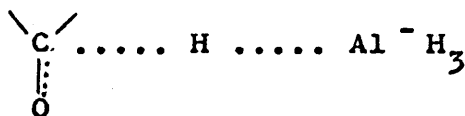
el reactivo atacante puede adoptar disposiciones tales que los grupos -OR, estén situados de manera que no contribuyan a inestabilizar el estado de transición.

Los valores estimados entonces para las interacciones de "H" de tipo 1,3 paralelas, se indican en la Figura 19, comparándolos con los correspondientes al grupo metilo.

|  |  |
|--|--|
| (Me-H) <sub>1,3</sub> = 0,85 Kcal/mol  | ("H"-H) <sub>1,3</sub> = 1,50 Kcal/mol |
| (Me-Me) <sub>1,3</sub> = 3,70 Kcal/mol | ("H"-Me) <sub>1,3</sub> ≥ 6,0 Kcal/mol |
| (Me-Ph) <sub>1,3</sub> ≥ 4,10 Kcal/mol | ("H"-Me) <sub>1,3</sub> ≥ 6,5 Kcal/mol |

FIGURA 19

Respecto al factor de corrección, y, debemos tener en cuenta que en este caso, el estado de transición es del tipo :



Por tanto, el grupo atacante que representamos por "H" no está en conjunto tan próximo al átomo de carbono carbonílico como lo estaba el grupo atacante en

las reacciones de adición de los reactivos de Grignard. Por otra parte, dado que el grupo se aproxima siguiendo casi la dirección del enlace que quedará formado en el producto final y dado el pequeño tamaño del átomo de hidrógeno que contribuye a separarlo, parece que las interacciones entre el grupo atacante y los grupos unidos al C3 tendrán todavía bastante importancia. Así al factor de corrección, y, se le ha asignado el valor 0,70.

#### 8.2.2.2. Interacciones debidas a la modificación de la posición del oxígeno carbonílico.

Respecto a este punto, la situación es completamente paralela a lo que se ha considerado al tratar de la reacción entre el aldehído y el reactivo de Grignard. El tratamiento, por consiguiente, también es el mismo.

#### 8.3. Evaluación de la estabilidad relativa de los esta dos de transición.

En la Tabla III quedan contabilizadas todas las interacciones que, de acuerdo con las premisas anterior, inestabilizan de manera diferencial los estados de transición de los 18 caminos de la reacción a considerar.

La energía libre de cada estado de transición, tomando como nivel de referencia un estado de transición

TABLA III

Computo de las interacciones (\*) que inestabilizan los estados de transición para la reacción :  $\text{Ph(Me)CH-CH}_2\text{-COPh} + \text{LiAlH}_4$ .

| Factor de corrección respecto a las interacciones modelo. | Interacciones preexistentes en el conformero inicial que se conservan total o parcialmente. |  | Interacciones de nueva formación   |  |
|---|---|--|--|--|
|   | De eclipseamiento del O carbonílico   | (1,3) paralelas del grupo Z  | (1,3) paralelas del reactivo atacante  | (1,3) incipientes paralelas del átomo de O.                                    |
| PROCESO   | $\Sigma = 0,95$   | $\Sigma = 1,00$  | $\Sigma = 0,70$  | $\Sigma = 0,05$  |
| 1 — T<br>1 — E  | $(\text{O} - \text{C3})_{\bullet} = 0,00$<br>$(\text{O} - \text{C3})_{\bullet} = 0,00$      |  | $(\text{"H"}-\text{H})_{(1,3)} = 1,50$<br>$(\text{"H"}-\text{Me})_{(1,3)} \geq 6,00$     | $(\text{O}-\text{Me})_{(1,3)} = 2,00$<br>$(\text{O}-\text{H})_{(1,3)} = 0,30$  |
| 2 — T<br>2 — E  | $(\text{O} - \text{C3})_{\bullet} = 0,05$<br>$(\text{O} - \text{C3})_{\bullet} = 0,05$      |  | $(\text{"H"}-\text{Ph})_{(1,3)} \geq 6,50$<br>$(\text{"H"}-\text{H})_{(1,3)} = 1,50$     | $(\text{O}-\text{H})_{(1,3)} = 0,30$<br>$(\text{O}-\text{Ph})_{(1,3)} = 3,10$  |
| 3 — T<br>3 — E  | $(\text{O} - \text{C3})_{\bullet} = 0,20$<br>$(\text{O} - \text{C3})_{\bullet} = 0,20$      |  | $(\text{"H"}-\text{Me})_{(1,3)} \geq 6,00$<br>$(\text{"H"}-\text{Ph})_{(1,3)} \geq 6,50$ | $(\text{O}-\text{Ph})_{(1,3)} = 3,10$<br>$(\text{O}-\text{Me})_{(1,3)} = 2,00$ |
| 4 — T<br>4 — E  | $(\text{O} - \text{H})_{\bullet} = 0,40$<br>$(\text{O} - \text{H})_{\bullet} = 0,40$        | $(\text{Ph}-\text{H})_{(1,3)} = 1,50$<br>$(\text{Ph}-\text{H})_{(1,3)} = 1,50$         | $(\text{"H"}-\text{Me})_{(1,3)} \geq 6,00$   | $(\text{O}-\text{Me})_{(1,3)} = 2,00$  |
| 5 — T<br>5 — E  | $(\text{O} - \text{H})_{\bullet} = 0,40$<br>$(\text{O} - \text{H})_{\bullet} = 0,40$        | $(\text{Ph}-\text{Ph})_{(1,3)} \geq 5,20$<br>$(\text{Ph}-\text{Ph})_{(1,3)} \geq 5,20$ | $(\text{"H"}-\text{H})_{(1,3)} \geq 1,50$  | $(\text{O}-\text{H})_{(1,3)} = 0,50$   |
| 6 — T<br>6 — E  | $(\text{O} - \text{H})_{\bullet} = 0,40$<br>$(\text{O} - \text{H})_{\bullet} = 0,40$        | $(\text{Ph}-\text{Me})_{(1,3)} \geq 4,10$<br>$(\text{Ph}-\text{Me})_{(1,3)} \geq 4,10$ | $(\text{"H"}-\text{Ph})_{(1,3)} \geq 6,50$   | $(\text{O}-\text{Ph})_{(1,3)} = 3,10$  |
| 7 — T<br>7 — E  | $(\text{O} - \text{H})_{\bullet} = 0,40$<br>$(\text{O} - \text{H})_{\bullet} = 0,40$        | $(\text{Ph}-\text{Me})_{(1,3)} \geq 4,10$<br>$(\text{Ph}-\text{Me})_{(1,3)} \geq 4,10$ | $(\text{"H"}-\text{H})_{(1,3)} \geq 1,50$  | $(\text{O}-\text{H})_{(1,3)} = 0,30$   |
| 8 — T<br>8 — E  | $(\text{O} - \text{H})_{\bullet} = 0,40$<br>$(\text{O} - \text{H})_{\bullet} = 0,40$        | $(\text{Ph}-\text{H})_{(1,3)} \geq 1,50$<br>$(\text{Ph}-\text{H})_{(1,3)} \geq 1,50$   | $(\text{"H"}-\text{Ph})_{(1,3)} \geq 6,50$   | $(\text{O}-\text{Ph})_{(1,3)} = 3,10$  |
| 9 — T<br>9 — E  | $(\text{O} - \text{H})_{\bullet} = 0,40$<br>$(\text{O} - \text{H})_{\bullet} = 0,40$        | $(\text{Ph}-\text{Ph})_{(1,3)} \geq 5,20$<br>$(\text{Ph}-\text{Ph})_{(1,3)} \geq 5,20$ | $(\text{"H"}-\text{Me})_{(1,3)} \geq 6,00$   | $(\text{O}-\text{Me})_{(1,3)} = 2,00$  |

(\*) Todas las interacciones modelo expresadas en Kcal/mol.

hipotético para el que todas las interacciones definidas fuesen nulas, vendrá dada por la suma de las correspondientes energías de interacción.

Los resultados numéricos, así como las correspondientes funciones exponenciales, calculadas a 35° C (temperatura de ebullición del éter), quedan contabilizadas en la Tabla IV.

#### 8.4. Resultados predictivos finales.

El examen de las Tablas III y IV nos indica que en la práctica, se pueden despreciar todos aquellos procesos para los que se producen interacciones de tipo (1,3) paralela entre el fenilo unido al Cl (grupo Z muy voluminoso) o el reactivo atacante (también voluminoso) con alguno de los grupos unidos al C3 distinto del átomo de hidrógeno, que son precisamente aquellos para los que sólo se ha podido estimar un límite mínimo.

Sustituyendo entonces los valores de las funciones exponenciales correspondientes a los demás procesos en la ecuación/11/, nos queda :

$$\frac{N_T}{N_E} = \frac{152 + 36}{129 + 39} = \frac{188}{168}$$

TABLA IV

Energías libres de los estados de transición correspondientes a la reacción  
 $\text{PhCH (Me)CH}_2\text{CO Ph} + \text{LiAlH}_4$ , y sus correspondientes funciones exponenciales  
 a 35°C.

| Conformero<br>de<br>partida | Procesos conducentes a TREO<br>i ——— T |                    |                                    | Procesos conducentes a ERITRO<br>i ——— E |                    |                                    |
|-----------------------------|--|--------------------|------------------------------------|--|--------------------|------------------------------------|
|                             | $G_i^T$<br>(Kcal/mol)                  | $\frac{G_i^T}{RT}$ | $10^3 \cdot e^{-\frac{G_i^T}{RT}}$ | $G_i^E$<br>(Kcal/mol)                    | $\frac{G_i^E}{RT}$ | $10^3 \cdot e^{-\frac{G_i^E}{RT}}$ |
| 1                           | 1,15                                   | 1,89               | 152                                | $\geq 4,22$                              | $\geq 6,92$        | $\leq 1$                           |
| 2                           | $\geq 4,61$                            | $\geq 7,54$        | $\leq 0,5$                         | 1,25                                     | 2,05               | 129                                |
| 3                           | $\geq 4,55$                            | $\geq 7,45$        | $\leq 0,6$                         | $\geq 4,88$                              | $\geq 8,00$        | $\leq 0,4$                         |
| 4                           | $\geq 6,08$                            | $\geq 10$          | $< 0,1$                            | 1,98                                     | 3,24               | 39                                 |
| 5                           | $\geq 6,63$                            | $\geq 10$          | $< 0,1$                            | $\geq 5,60$                              | $\geq 9,2$         | $\leq 0,1$                         |
| 6                           | $\geq 9,03$                            | $\geq 14$          | $< 0,1$                            | $\geq 4,64$                              | $\geq 7,61$        | $\leq 0,5$                         |
| 7                           | $\geq 4,50$                            | $\geq 7,37$        | $\leq 0,7$                         | $\geq 5,53$                              | $\geq 9,2$         | $\leq 0,1$                         |
| 8                           | 2,04                                   | 3,34               | 36                                 | $\geq 6,43$                              | $\geq 10$          | $< 0,1$                            |
| 9                           | $\geq 5,68$                            | $\geq 9,2$         | $< 0,1$                            | $\geq 9,78$                              | $\geq 16$          | $< 0,1$                            |



Los porcentajes previstos para cada uno de los isómeros serán por tanto :

$$T : \frac{188}{188 + 169} \cdot 100 \% = 52,8 \%$$

$$E : \frac{168}{188 + 168} \cdot 100 \% = 47,2 \%$$

Vemos que el método predice un ligero predominio del isómero treo sobre el eritro.

#### 9. COMENTARIO CRITICO

Queremos finalmente hacer unas últimas consideraciones sobre el procedimiento que para evaluar el contenido energético diferencial de los distintos estados de transición hemos descrito en las páginas anteriores:

- a) El referir las interacciones presentes en el estado de transición a interacciones del mismo tipo presentes en compuestos modelo (estado inicial y/o final) constituye un método usado muy frecuentemente en la discusión de los mecanismos de reacción, al menos en sus aspectos cualitativos.
- b) A falta de valores previamente determinados por pro

- 71 -

cedimientos independientes para algunas de las energías de interacción, hemos tenido que estimarlos, por comparación con los datos disponibles para interacciones, hasta cierto punto, parecidas. No pretendemos por tanto que los valores usados tengan una exactitud rigurosa, sino que deben ser considerados como "a modo de ensayo" y susceptibles, en consecuencia, de refinamientos posteriores.

- c) Lo mismo se aplica a los valores de los factores de corrección,  $w$ ,  $x$ ,  $y$ ,  $z$  utilizados en los cálculos para ambas reacciones, y que nacen de nuestra particular concepción del estado de transición. En general puede decirse que los factores  $w$  y  $z$  dependerán primordialmente del tipo de reacción ya que dependen de lo que se parezca el estado de transición al inicial y al final respectivamente. El factor  $x$  probablemente no variará mucho de unas reacciones a otras ni del valor que aquí le hemos asignado. El factor  $y$ , por su parte, puede depender tanto del tipo de reacción como de la particular naturaleza del reactivo atacante.
- d) Frente a estas lagunas, que no pretendemos ocultar, está el hecho de que la variación de los valores de las energías de interacción estimadas así

como de los factores de corrección dentro de intervalos considerados como "probables" conducen a resultados que no difieren grandemente de los arriba reseñados, lo que habla en favor de la autocoherencia del método.

A continuación indicamos los valores máximo y mínimo de los intervalos ensayados para las energías de interacción estimadas que más pueden alterar el resultado final y para los factores de corrección estimados como "menos seguros".

En los cálculos para ambas reacciones

$$\begin{aligned} 0,00 &< \left[ (O-C3)_e \right]_{(2)} < 0,10 \text{ Kcal/mol} \\ 0,90 &< \underline{w} < 1,00 \\ 0,90 &< \underline{x} < 1,00 \\ 0,00 &< \underline{z} < 0,10 \end{aligned}$$

En los cálculos para la reacción a partir del aldehído:

$$0,90 < \underline{y} < 1,00$$

En los cálculos para la reacción a partir de la cetona:

$$\begin{aligned} 0,90 &< ("H"-H)_{(1,3)} < 2,00 \text{ Kcal/mol} \\ 0,60 &< \underline{y} < 0,80 \end{aligned}$$

Para la variación de cualquiera de los factores en los intervalos indicados, la variación en el resultado de %

de isómero treo no pasa de  $\pm 0,3\%$  para la reac -  
ción a partir del aldehído y de  $\pm 2\%$  para la reac  
ción a partir de la cetona.

En el peor de los casos, combinando varios fac  
tores de la manera más desfavorable, se tiende ha  
cia un resultado de un  $50\%$  de isómero treo, pero  
en ningún caso se predice el predominio del isóme-  
ro eritro.

Parece pues que la predicción acerca de un li  
gero predominio del isómero treo, algo mayor en el  
caso de la cetona que en el del aldehído, es ento  
ramente real.

- e) Desde una perspectiva general, el método pre-  
senta la ventaja, por otra parte, de eliminar la  
terrible disyuntiva de elegir a priori cuales sean  
las interacciones más importantes a considerar en  
el estado de transición, y el grado de su impor -  
tancia relativa, aspecto común a todos los méto -  
dos de predicción cualitativos.

Puesto que se valoran cada una de ellas en ca  
da caso particular, aunque siguiendo principios ge  
nerales, se eliminan las excesivas simplificacio-  
nes de otros métodos anteriores. La mayor comple-

gitud y laboriosidad de los cálculos puede verse compensada por la mayor seguridad y precisión de los resultados.

Respecto a las energías de interacción y factores de corrección a que antes hemos aludido, sería deseable contrastar los valores propuestos mediante el estudio de nuevas reacciones, convenientemente elegidas, de manera que se pudiesen formular sistemas con mayor número de ecuaciones que de incógnitas, con la consiguiente posibilidad de optimizar los resultados.

#### 10. COMPARACION DE RESULTADOS PREVISTOS Y EXPERIMENTALES.

En la Tabla V se comparan finalmente los resultados predichos y encontrados sobre el isómero predominante en las dos reacciones estudiadas :

TABLA V

Porcentajes de isómero TREO.

| Reacción   | $\text{PhCH(Me)CH}_2\text{CHO} + \text{PhMgBr}$ | $\text{PhCH(Me)CH}_2\text{COPh} + \text{LiAlH}_4$ |
|------------|---|---|
| Resultado  |   |   |
| Previsto   | $50,7 \pm 0,3$                                  | $52,8 \pm 2,0$                                    |
| Encontrado | $51,1 \pm 0,2$                                  | $51,3 \pm 0,2$                                    |

11. COMENTARIOS EN TORNO A LA ESTEREOSELECTIVIDAD EN LA CONDENSACION DEL BENZALDEHIDO CON EL MAGNESIANO DE 2-FENILPROPILO.

Como aspecto complementario del presente trabajo, hemos aprovechado la ocasión de tener a punto el método de valoración de ambos diastereómeros del 1,3-di fenilbutanol-1 para estudiar la proporción relativa en que se forman cuando reacciona el magnesiano de 2-fenil propilo con benzaldehído en las condiciones típicas de la síntesis de Grignard. Los resultados obtenidos se encuentran en la Sección 3.3, Parte II).

La justificación teórica de la estereoselectividad encontrada en la adición de un compuesto organometálico comportando un centro de asimetría a un compuesto carbonílico no simétrico - es decir con caras enantiótópicas (\*) - es todavía incierta. En algunos casos se han aducido explicaciones de diversos tipos, a los que brevemente aludiremos a continuación, y posiblemente los resultados que se observan obedezcan de hecho a más de un criterio.

---

(\*) Para la definición de la expresión "caras enantiótópicas" y "compuestos quirales", de gran utilidad conceptual, véase referencia 24.

Las explicaciones que pueden aducirse son las siguientes:

11.1. Control cinético en la formación de los diastereómeros.

Si la reacción puede seguir varios caminos paralelos, en los que se pasa por estados de transición que son entre sí diastereoisómeros y por tanto con distinto contenido energético debido a las diferentes interacciones estéricas presentes en cada uno de ellos, se formaría preferentemente aquel carbinol procedente de aquel o aquellos caminos con estados de transición, en conjunto más estables.

Un criterio de este tipo es el que se utiliza para la explicación de la inducción asimétrica en las reducciones de compuestos carbonílicos no simétricos con derivados organometálicos quirales (\*) (25).

Por lo que respecta a las reacciones de adición entre un reactivo organometálico con el centro de asimetría en  $\beta$  respecto al átomo del metal y una cetona no simétrica, Cram (9) ha propuesto recientemente el modelo que se indica en la Figura 20, como estado de transición más estable que corresponde a la formación del carbinol diastereómero predominante. G, M, P representan res -

---

\* Para la definición de la expresión "caras cuantiotópicas" y "compuestos quirales", de gran utilidad conceptual, véase referencia 24.

pectivamente, los grupos grande, mediano y pequeño unidos al carbono asimétrico del magnesiano; g y p, los grupos grande y pequeño unidos al carbono carbonílico, y M' el átomo metálico.

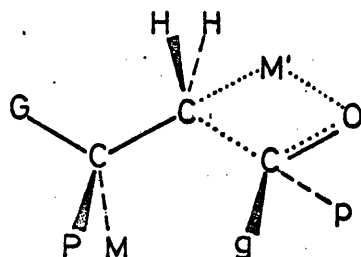
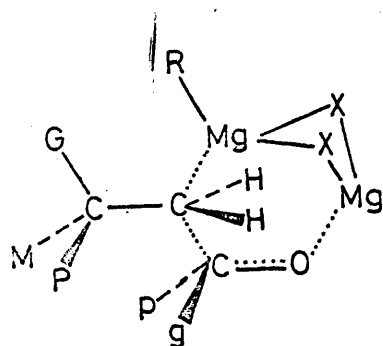


FIGURA 20 .

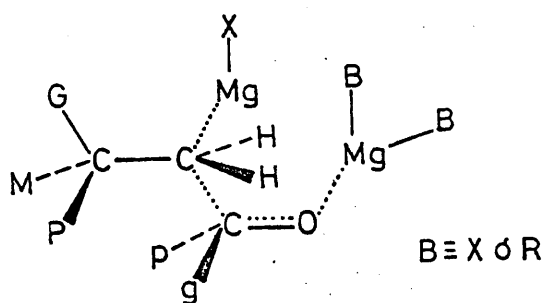
Desde el punto de vista teórico, y al menos para el caso en que el compuesto organometálico sea un magnesiano, parece difícil encontrar el fundamento de este modelo de Cram. Aunque la naturaleza de los reactivos de Grignard en solución, así como la de los complejos de coordinación que forman con los compuestos carbonílicos, el modo de ataque de aquellos a éstos y por consiguiente la naturaleza y estereoquímica del estado de transición de tales reacciones son extremos no suficientemente aclarados y sujetos todavía a formidables controversias (14), parece ser opinión general que la reacción sobre el átomo de carbono que va unido al de magnesio es del tipo  $S_E2$  lo que origina estados de transición más



abiertos que el formulado por Cram. En la Figura 21 se representan los modelos propuestos por Hamelin (14 a) y Prévost y col. (14 b) aplicados al caso en que el derivado de Grignard lleva un centro asimétrico en  $\beta$  respecto al átomo de magnesio. En dicha figura G, M, P, g y p tienen la misma significación que en la Figura 20, X es un átomo de halógeno y R el radical alquilo del magnesiano cuya estructura no es preciso especificar. Aunque



Hamelin



Prévost

**FIGURA 21.**

en estos estados de transición persisten las interacciones de tipo (1,3) paralelas entre dos de los grupos unidos al carbono asimétrico y los grupos unidos al carbono carbonílico (únicas a considerar en el de Cram), aparece además la interacción de eclipsamiento entre el enlace parcial C ..... Mg y uno de los enlaces del carbono asimétrico (en la Figura 21 el enlace (C-G)).

En la Figura 22 hemos dibujado los dos estados de transición diastereómeros para la reacción entre el bromuro de 2-fenilpropilmagnesio y el benzaldehído utilizando una representación esquemática de la parte común a los modelos de Prévost y Hamelin.

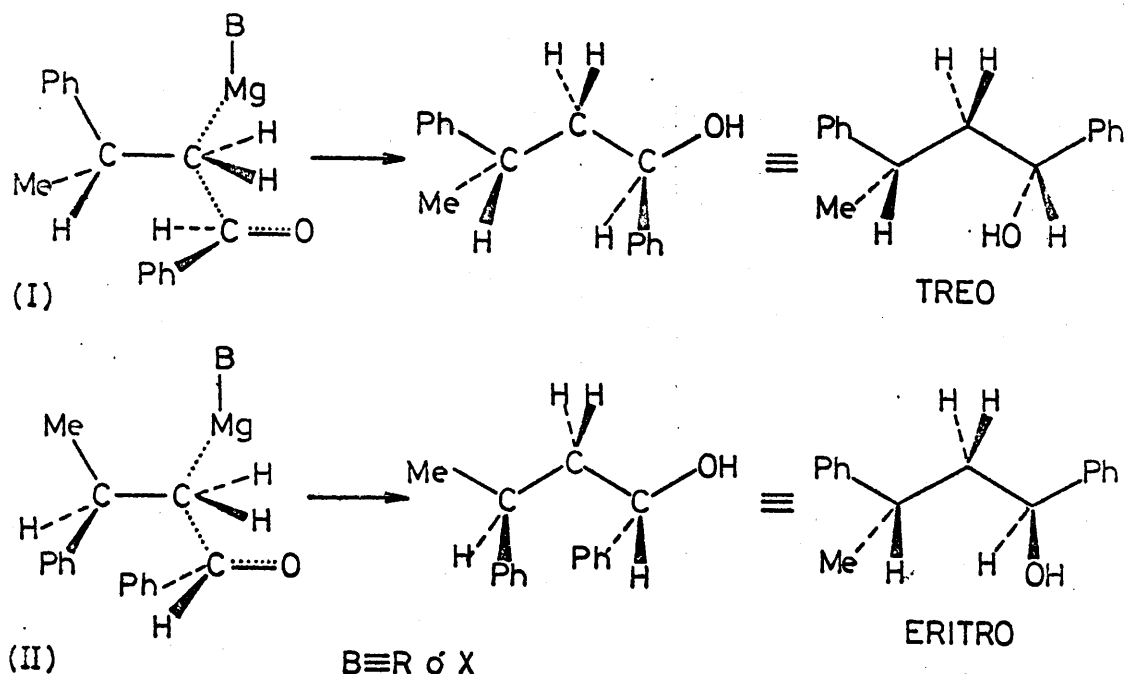


FIGURA 22 .

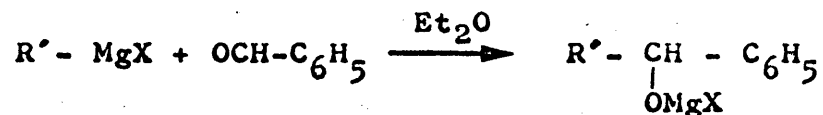
Si se consideran sólo las interacciones de tipo (1,3), el estado de transición (II) sería más inestable que el (I) y la predicción de este modelo correspondería - como con el modelo de Cram - a un predominio en la formación del isómero Treo. Ahora bien, puesto que entre ambos estados de transición existe también una dife

rencia en cuanto a las interacciones de eclipsamiento (Ph — Mg) y (Me — Mg) cuya magnitud y sentido se desconocen, y que de hecho pueden variar bastante con las condiciones experimentales, la validez de la predicción anterior permanece indeterminada. A este respecto cabe destacar que, en la reacción estudiada por Cram en el trabajo citado, la relación de un diastereómero a otro varía bastante, e independientemente de otras particularidades, con el disolvente utilizado. El origen de esta variación, no puede vislumbrarse con el modelo de Cram.

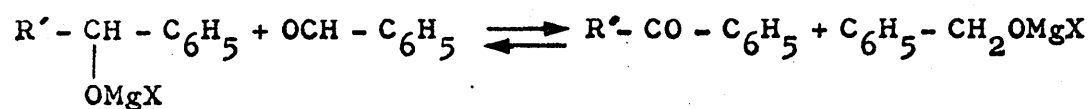
#### 11.2. Alteración de la proporción de los diastereómeros debido a reacciones secundarias.

En la síntesis del 1,3-difenilbutanol-1 a partir de benzaldehído y bromuro de 2-fenilpropilmagnesio aparecen como productos secundarios la 1,3-difenilbutanona-1 y el alcohol bencílico, en cantidades aproximadamente equimoleculares. La presencia de estos productos no es un hecho sorprendente puesto que se encuentran descritos en la bibliografía numerosos casos análogos (13, 26).

El primer producto de la reacción del magnesiano con el benzaldehído es :



el cual se comporta frente al exceso de aldehído como un alcóxido metálico que reduce a aquél, probablemente mediante un proceso análogo al que tiene lugar en la reacción Merwein-Ponndorf-Varley:



En función de estas reacciones secundarias, la proporción final de ambos diastereómeros puede quedar alterada, según se indica esquemáticamente en la Figura 23, en la que  $R_E$  y  $R_T$  representan los radicales alquilo correspondientes a los carbinos finales, de configuración eritro y treo, respectivamente.

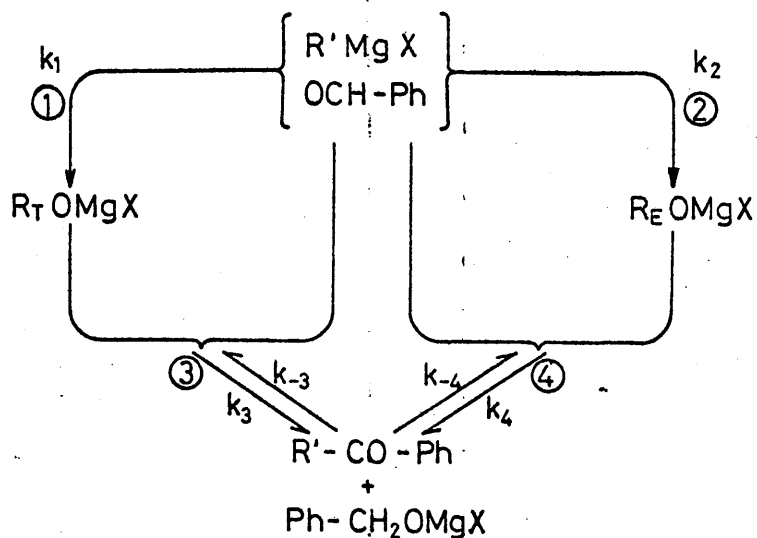


FIGURA 23 .

Es obvio que la extensión de los procesos secundarios 3 y 4 dependen principalmente de la cantidad de aldehído presente, siendo favorecido por un exceso de éste o por concentraciones locales altas del mismo. En cualquier caso, y para la síntesis de Grignard en las condiciones clásicas (adición de un mol del compuesto carbonílico sobre un mol de magnesiano), tales procesos secundarios se producirán en considerable extensión en los momentos finales de la reacción, en los que la concentración de magnesiano es mínima y la de alcóxido máxima.

Si las constantes de velocidad de los procesos secundarios directos  $k_3$  y  $k_4$ , son relativamente grandes en relación a los procesos inversos  $k_{-3}$  y  $k_{-4}$ , se producirá una alteración en la proporción final de los diastereómeros debido a que  $k_3 \neq k_4$ , es decir, existirá un control cinético en la reacción de oxidación de los alcóxidos. El resultado final es, en este caso impredecible.

Si las constantes de velocidad de los procesos directos e inversos son de magnitud comparable (o  $k_3$  y  $k_4$  menores que  $k_{-3}$  y  $k_{-4}$  respectivamente), las reacciones secundarias conducen a una auténtica equilibración de los alcóxidos diastereómeros, tales que :

$$\frac{k_3/k_{-3}}{k_4/k_{-4}} = \frac{K_3}{K_4} = \frac{[R_E OMgX]}{[R_T OMgX]} = K \quad /12/$$

Las reacciones secundarias tenderán entonces a favorecer la formación del alcóxido más estable, por control termodinámico.

Aunque la comprobación de cual de estos tipos de hipótesis corresponden efectivamente con la realidad queda fuera de los límites del presente trabajo, hemos de destacar que en la reacción del bromuro de 2-fenilpropil magnesio con benzaldehído estudiada por nosotros, se obtiene una preponderancia del carbinol eritro (relación eritro/treo = 1,2), que es precisamente el más estable (véase Sección 3.3, Parte II) y al que corresponde el alcóxido más estable.

# B I B L I O G R A F I A

## PARTE I

1. KORTUEM: Samml. Chem. Chem-tech. Vortraege, 10 (1932).
2. D.J. CRAM and F.A. ABD el HAFEZ, J. Am. Chem. Soc., 74, 5828 (1952).  
D.J. CRAM and D.R. WILSON, J. Am. Chem. Soc., 85, 1245 (1963).
3. G.J. KARABATSOS, J. Am. Chem. Soc., 89, 1367 (1967).
4. M. CHÉREST, H. FELKIN and N. PRUDENT, Tetrahedron Letters, 2199 (1968).
5. A. GARCIA MARTINEZ y R. PEREZ OSSORIO, Anales de Química, 65, 791 (1969).
6. M. TIFFENEAU, J. LEVY et E. DITZ, Bull. Soc. Chim. France, 1855 (1935).
7. G.Y. BROKAW and W.R. BRODE, J. Org. Chem., 13, 194 (1948).
8. M.J. BRIENNE, C. OUANNÈS et J. JACQUES, Bull. Soc. Chim. France, 1036 (1968).
9. T.J. LEITEREG and D.J. CRAM, J. Am. Chem. Soc., 90, 4011 (1968).
10. D.J. CRAM and K.R. KOPECKEY, J. Am. Chem. Soc., 81, 2748 (1959).

11. T.J. LEITEREG and D.J. CRAM, J. Am. Chem. Soc., 90, 4019 (1968).
12. J.W. CORNFORTH, R.M. CORNFORTH and K.K. MATHEWS, J. Chem. Soc., 112 (1959).
13. A. GOSSAUER VALLES y R. PEREZ OSSORIO, An. Real Soc. Esp. Fis. y Quím., LIX(B), 184 (1963).
14. Colloques Internationaux du C.N.R.S. Paris, 1963.  
Véase :
  - (a) R.HAMELIN, Bull. Soc. Chim. France, 1413 (1963)
  - (b) M. ANDRAC, F. GAUDEMAR, M. GAUDEMAR, B. GROSS, L. MIGINIAC, P. MIGINIAC et C. PRÉ VOST, Bull. Soc. Chim. France, 1385 (1963).
15. E.L. ELIEL, "Stereochemistry of Carbon Compounds", McGraw-Hill Book Company, Inc., New York, 1962.
16. Y. GAULT et H. Felkin, Bull. Soc. Chim. France, 1342 (1960).
17. (a) N.L. ALLINGER, J.A. HIRSCH, M.A. MILLER and I. J. TYMINSKI, J. Am. Chem. Soc. 91, 337 (1969).  
  
(b) A.M. RONN and R.C. WOODS, J. Chem. Phys., 45, 3831 (1966).
18. M. ANTEUNIS, J. Org. Chem., 26, 4214 (1961).
19. N.M. BIKALES and E.I. BECKER, Can. J. Chem., 1329 (1963).
20. W.N. MOULTON, R.E. VAN ATTA and R.R. RUSH, J. Org. Chem., 26, 290 (1961).



21. H.C. BROWN and K. ICHIKAWA, J. Am. Chem. Soc., 87, 373 (1962).
22. G.J. KARABATSOS and N.HSI, J. Am. Chem. Soc., 87, 2864 (1965).
23. E.L. ELIEL, N.L. ALLINGER, S.J. ANGYAL and G.A. MORRISON, "Conformational Analysis", Interscience Publishers, New York, (1965).
24. K. MISLOW, "Introduction to Stereochemistry", W.A. Benjamin, Inc., New York. N.Y. 1966 (cap. 3).
25. J.D. MORRISON, D.L. BLACK and R.W. RIDGWAY, Tetrahedron Letters, 958 (1968) y referencias allí citadas.
26. C.R. NOLLER, J. Am. Chem. Soc., 53, 635 (1931).

## Parte II

Asignación de configuraciones a los diastereómeros del 1,3-difenilbutanol-1.



## 1. INTRODUCCION

Desde hace una quincena de años se viene concediendo especial atención al estudio del análisis conformacional de las estructuras orgánicas cíclicas y acíclicas susceptibles de rotar alrededor de uno o varios enlaces sencillos, como condición previa para la explicación de sus propiedades físicas y de algunas de sus propiedades químicas. En definitiva, con tales estudios lo que se pretende es poder expresar las distintas propiedades observadas en compuestos de este tipo, en función de las poblaciones de los conformeros que los constituyen (1,2).

Una vez bien establecidas esta clase de correlaciones, ha surgido como consecuencia inmediata la posibilidad de justificar las diferencias existentes entre compuestos constitucionalmente muy similares (v. g. estereoisómeros) y, por consiguiente, la posibilidad de asignar configuraciones estereoquímicas en compuestos con varios centros de asimetría, sin necesidad de recurrir a los métodos habituales de correlación química, que siem-

pre suponen un mayor trabajo experimental.

La espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) es quizá una de las técnicas que más información puede aportar en la investigación de las poblaciones conformacionales de las moléculas orgánicas. Su aplicación al estudio de los sistemas cíclicos puede ya considerarse como clásica, (1,2) aunque continuamente aparezcan nuevos y más refinados trabajos sobre el tema (3,4,5,6).

La utilización de la espectroscopía de RMN para el estudio de las preferencias conformacionales de los sistemas acíclicos es bastante más reciente. Por otra parte, el análisis de estos sistemas resulta mucho más complejo que el de los cíclicos, debido al mayor número de conformeros que los constituyen y a la mayor facilidad de conversión de unos en otros. Concretamente, por lo que respecta al estudio comparado de diastereómeros acíclicos cuyos centros de asimetría son contiguos, solo muy recientemente se ha aplicado de manera sistemática la espectroscopía de RMN a la justificación de las preferencias rotacionales previstas por el análisis conformacional (7,8). Más reciente todavía es la utilización de la espectroscopía de RMN, en función del análisis conformacional, para la asignación de configuracio-

nes en tales sistemas (9,10).

En el trabajo que sigue se pretende ampliar este método a la asignación de configuraciones en parejas de diastereómeros cuyos centros asimétricos se encuentran separados por un átomo de carbono no asimétrico, aplicándolo al estudio de los isómeros eritro y treo del 1,3-difenilbutanol-1.

## 2. ANALISIS CONFORMACIONAL CUALITATIVO DE LOS DIASTEREOMEROS ERITRO Y TREO DEL 1,3 - DIFENILBUTANOL - 1 .

Como es habitual en estos casos , unicamente consideraremos conformaciones alternadas. Ello equivale a admitir que cada compuesto está constituido no solo por aquellos conformeros en que la alternancia de enlaces es perfecta (ángulos dihedros entre tres enlaces consecutivos de  $60^\circ$ ) sino por todos aquellos de geometria próxima (desviaciones en los ángulos dihedros no superiores a  $\pm 10^\circ$ ) para los cuales son también válidas, con cierta aproximación, las consideraciones energéticas y las relativas a las propiedades espectroscópicas previstas para los primeros.

## 2.1. Aspectos previos .

En la Figura 1 hemos indicado las conformaciones del enlace C1-C2 para la configuración absoluta 1(R), vistas en proyecciones de Newman. Las interacciones espaciales (es decir aquellas que no tienen lugar a través de

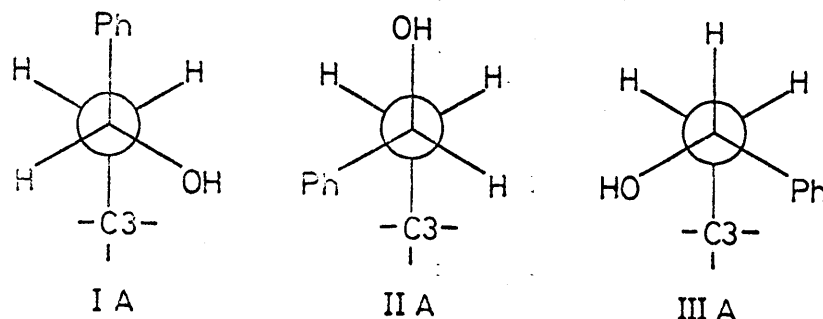


FIGURA 1 .

los enlaces) que inestabilizan a cada una de estas conformaciones, se reseñan en la Tabla I. No se especifican las debidas a los átomos de hidrógeno, pues las correspondientes energías de interacción (1,2) sesgadas de cualquier grupo con el hidrógeno se consideran insignificantes (prácticamente nulas) (1, págs. 13-26) debido al pequeño radio de van der Waals de éste.

En principio la conformación IIIA se puede descartar por tener interacciones estéricas considerablemente superiores a cualquiera de las otras dos. Además, cual

no (11, pág. 239 ).

Las conformaciones del enlace C2-C3 para las configuraciones absolutas 3(R) y 3 (S), vistas en proyecciones de Newman, se muestran en las Figuras 2 y 3,

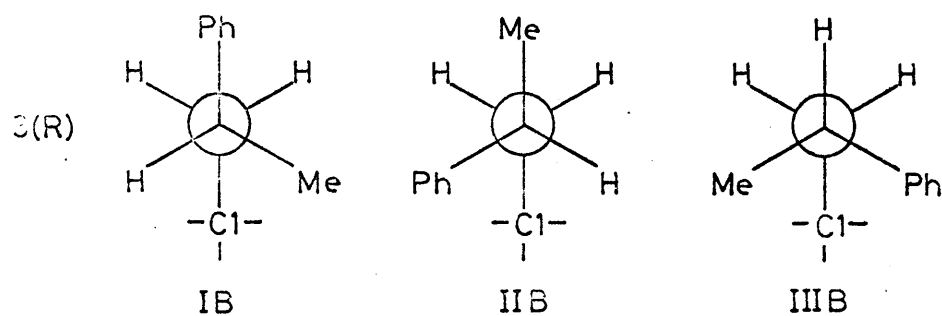


FIGURA 2 .

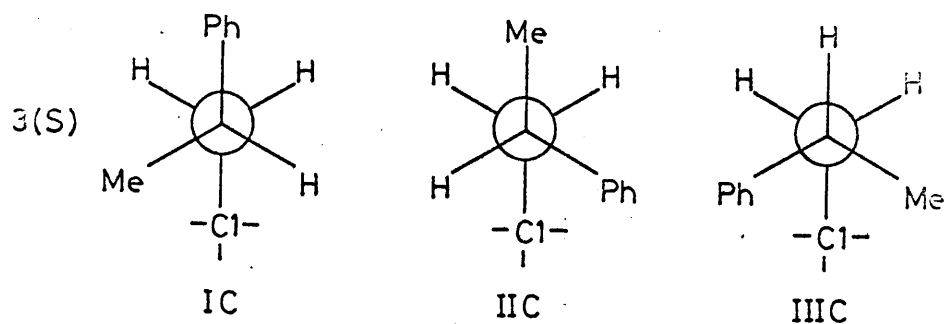


FIGURA 3 .

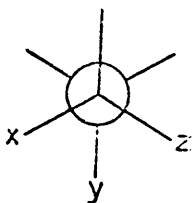
respectivamente, y las interacciones que inestabilizan estas conformaciones, en la Tabla II.



TABLA I

| Conformación | Interacciones(1,2) sesgadas importantes |
|--------------|---|
| IA           | OH — C3                                 |
| IIA          | Ph — C3                                 |
| IIIA         | Ph — C3 , OH — C3                       |

quier pequeña desviación de la geometría supuesta que se pudiese postular para aliviar una de las interacciones presentes en dicha conformación, conduciría a un incremento en la otra. Tanto es así, que una de las reglas empíricas de Brewster para la consideración de los conformeros significantes en el cálculo de la rotación óptica (signo y/o magnitud) de moléculas acíclicas ópticamente activas, de indudable éxito predictivo, prohíbe precisamente aquellos que presentan una disposición del tipo :



siendo X, Y, Z, grupos o átomos mayores que el hidrógeno

TABLA II

| Conformaciones | Interacciones (1,2) sesgadas importantes |
|----------------|--|
| I B y I C      | Me — Cl                                  |
| II B y II C    | Ph — Cl                                  |
| III B y III C  | Ph — Cl , Me — Cl                        |

En principio, también podemos descartar como no pobladas las conformaciones III B y III C, por las mismas razones aducidas anteriormente respecto a la conformación III A.

Ahora bien, las interacciones sesgadas que simbolizamos por OH-C3 y Ph-C3 (análogamente Me-Cl y Ph-Cl) no representan siempre lo mismo, ya que dependen de cual de los átomos o grupos unidos al C3 (o al Cl) interfiere realmente con el grupo citado en primer lugar. Para poderlas precisar debemos considerar como un todo cada uno de los confórmeros posibles para ambos diastereómeros y evaluar las "interacciones (1,3) paralelas". Esta expresión, acuñada por Dempster, Price y Sheppard (12), se refiere a las interacciones estéricas entre átomos o grupos unidos a los carbonos 1 y 3 en un sistema del tipo del propano que quedan espacialmente muy próximos entre si, lo cual ocurre cuando, en las conformaciones alternadas, los enlaces correspondientes están dispuestos paralelamente del

mismo lado del esqueleto carbonado (Figura 4 C1W-C3Z y C1V-C3Y).

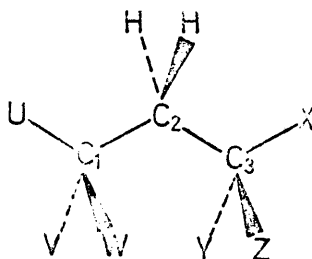


FIGURA 4 .

Tales interacciones estéricas son análogas a las interacciones (1,3) sin-axiales en los sistemas ciclohexánicos.

Los cuatro conformeros que resultan al combinar entre sí las conformaciones admitidas para los enlaces C1-C2 y C2-C3 se representan en la Figura 5 para el isómero eritro (\*) y en la Figura 6 para el isómero treo. Para mayor claridad en estas Figuras se utilizan fórmulas en perspectiva, haciendo referencia a la notación uti

---

(\*) Se considera como diastereómero eritro aquel cuyos dos carbonos asimétricos tienen el mismo símbolo de configuración absoluta (RR o SS) y como treo aquel en que dichos carbonos tienen símbolos de configuración absoluta distintos (RS o SR).

lizada anteriormente para designar a las conformaciones aisladas :

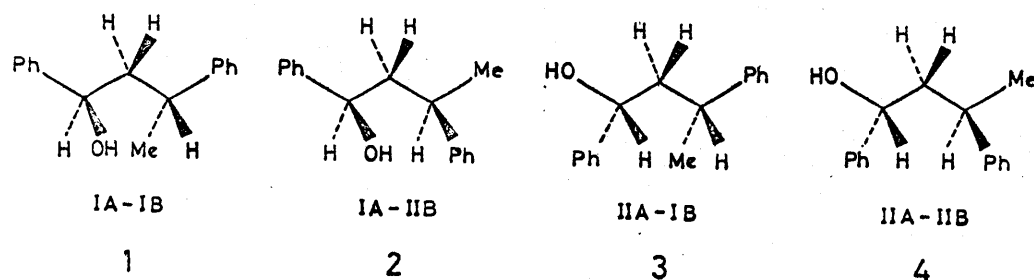


FIGURA 5 .

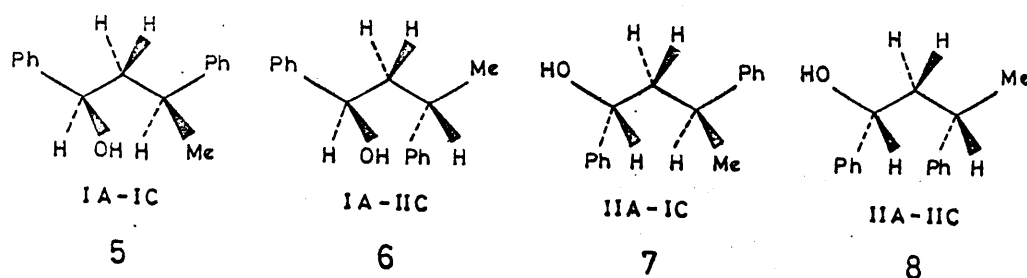


FIGURA 6 .

## 2.2. Limitación de los confórmeros a considerar .

De estos ocho confórmeros, aquéllos que presentan interacciones (1,3) paralelas entre átomos o grupos mayores que el hidrógeno, poseen un contenido energético considerablemente elevado, por lo que debemos considerarlos como no poblados. En apoyo de esta suposición

se pueden tener en cuenta las siguientes consideraciones :

- a) Una de las reglas empíricas de Brewster antes aludidas, prohíbe precisamente la existencia de tales con  
fórmeros.
- b) Existen en la bibliografía algunos ejemplos sobre las restricciones impuestas a la existencia de con  
fórmeros con tal tipo de interacciones. Un ejemplo muy nítido ha sido puesto de manifiesto recientemente por Dempster, Price y Sheppard (12), quienes han observado mediante el estudio espectroscópico (I.R. y R.M.N.) de 17 policloropropanos la "no existencia de ningún con  
fórmero con una interacción (1,3) para  
lela Cl-Cl, en una concentración que pudiese ser de  
tectada por espectroscopia I.R., si era posible la existencia de algún otro rotámero alternado sin tal interacción", concluyendo que "las interacciones(1,3) son dominantes en la determinación de los con  
fórme  
ros estables".

Estos autores atribuyen tales interacciones a efectos puramente estéricos, sin hacer ninguna alusión a la posible influencia de las repulsiones de los dipolos C-Cl. Ahora bien, estas repulsiones di  
polares, que indudablemente existen, deben ser de  
pe

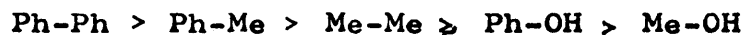
queña significación cuantitativa frente a las repul<sub>si</sub>ones de van der Waals de origen puramente estéri<sub>co</sub>, si tenemos en cuenta que las repulsiones dipola<sub>res</sub> correspondientes a conformaciones sesgadas (gauche) en 1,2-dihaloetanos también lo son. En reali<sub>dad</sub>, el papel de estas interacciones dipolares no se encuentra todavía perfectamente aclarado, y el atri<sub>buir</sub>les cierta significación conduce en diversos ca<sub>sos</sub> a resultados contradictorios (1, págs. 15-17). Por todo ello la interpretación exclusivamente esté<sub>rica</sub> dada por Dempster, Price y Sheppard a las inte<sub>racciones</sub> referidas parece perfectamente verosímil, lo que nos permite considerar el paralelismo exis<sub>tente</sub> entre su caso y el nuestro.

También, Best y Kingsbury (9) han puesto de ma<sub>nifiesto</sub> la importancia de las interacciones (1,3) paralelas (que ellos denominan interacciones 1,3 eclipsantes) en la determinación de los confórm<sub>eros</sub> esta<sub>bles</sub> en sistemas acíclicos con tres centros asimé<sub>tricos</sub> contiguos, considerando como altamente impro<sub>bables</sub> los confórm<sub>eros</sub> con tales interacciones entre grupos o átomos mayores que el hidrógeno.

- c) De las energías de interacción entre grupos (1,3) sin-axiales en sistemas ciclohexánicos descritas has

ta el momento, únicamente concierne a nuestro estudio la Me-OH con un valor de 2,4 Kcal/mol en disolventes próticos y de 2,0 Kcal/mol en los apróticos (1, pág. 52 ; 13,14) (\*).

No obstante, si tenemos en cuenta el orden de magnitudes en cuanto a las interacciones del mismo tipo Ph-H, Me-H y OH-H, decreciente en el orden indicado como más adelante veremos, se puede deducir el siguiente orden de magnitudes para las interacciones entre grupos (1,3) sin-axiales :



Incluimos aquí la interacción Me-Me, aunque no presente en nuestro caso, con fines comparativos ya que su valor numérico está bien establecido (1, pág. 52 ).

La única objeción que, creemos, podría a priori hacerse a este ordenamiento, basado en consideraciones puramente estéricas, es que la energía de formación de un enlace de hidrógeno intramolecular en-

---

(\*) En la referencia (14) no se expresa el valor de la interacción (Me-OH), pero puede deducirse de los datos que en ella aparecen registrados.

tre el hidroxilo y el sextete electrónico del fenilo unido al C3 (enlace OH .....  $\pi$ ) podría compensar parcial o totalmente e incluso sobrepasar la energía de interacción estérica (1,3) OH-Ph, quedando energéticamente más favorecido el conformero que presentase tal interacción.

Sin embargo, tal tipo de asociación no se produce de hecho en ninguno de los dos isómeros, como hemos podido comprobar independientemente por espectroscopia I.R. (véase Sección 6.1).

Ahora bien carece de sentido físico conside -  
rar una conformación alternada con una energía de in -  
teracción estérica  $\geq 3,5$  Kcal/mol, si tenemos en cuenta  
que las barreras rotacionales correspondientes a  
la existencia simultánea de eclipsamientos H-H son  
del orden 3,4-3,5 Kcal/mol para el propano y butano  
(2, pág. 9; 15,16 ), y que en nuestro caso no serían  
muy distintas. Aún suponiendo que la molécula pudie  
se adoptar una conformación -intermedia entre la  
conformación alternada con energía de interacción es  
térica  $\geq 3,5$  Kcal/mol y cualquiera de las dos eclip  
sadas que la limitan- que minimizase algo las ener  
gías de interacción de todo tipo, tal mínimo relati  
vo sería de todas maneras considerablemente superior



al mínimo que supone una conformación alternada con interacciones estéricas notablemente inferiores, como más adelante veremos.

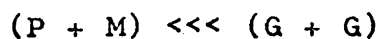
Desde esta perspectiva, quizá el único caso en que pudiese ponerse en duda la validez de la no consideración de los conformeros con interacciones (1, 3) paralelas entre grupos sea el del rotámero 5, que presenta la interacción Me-OH. Por ello más adelante lo volveremos a tratar, en un plano semicuantitativo, junto con el resto de los conformeros.

En conclusión, y desde un punto de vista exclusivamente cualitativo, parece que los únicos conformeros que deben ser tenidos en cuenta son, para el isómero eritro, el 1 y el 4, y para el isómero treo, el 6 y el 7.

### 2.3. Discusión cualitativa de las poblaciones conformacionales.

Los valores de las energías de interacción (1, 3) paralelas decrecen en el sentido (Ph-H) > (Me-H) > (OH-H). Si a estos valores los representamos respectivamente por G (grande), M (mediano) y P (pequeño), y los contabilizamos para cada uno de los conformeros permitidos de cada

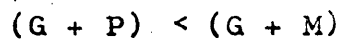
diastereómero, tenemos :



1

ERITRO

4



6

TREO

7

En el isómero eritro, uno de los confórmeros contiene mucha menos energía de interacción estérica que el otro, lo que significa que el primero estará muy poblado y el segundo muy poco. La situación puede describirse diciendo que el isómero eritro es casi conformacionalmente homogéneo.

Por el contrario, en el isómero treo, aunque ambos confórmeros no posean idéntico contenido energético, su diferencia es bastante menor, de manera que ambas estarán presentes con poblaciones distintas pero próximas. El isómero treo es conformacionalmente heterogéneo.

#### 2.4. Consecuencias y asignación provisional de configuraciones .

En todos los rotámeros considerados el protón unido al C1 se encuentra en una disposición espacial "trans" respecto a uno de los protones unidos al C2, y "gauche" respecto al otro. En el espectro de RMN, la se

ñal de dicho protón mostrará por tanto dos constantes de acoplamiento distintas en relación a ambos protones del grupo metileno. La situación es enteramente análoga para el protón unido al C3.

Ahora bien, las constantes de acoplamiento entre protones vecinales, estudiadas en compuestos de geometría definida (preferentemente cíclicos), quedan siempre dentro de los intervalos  $11 \pm 3$  Hz (valores más frecuentes 9-13 Hz) para una disposición espacial "trans", y de  $4 \pm 3$  Hz (valores más frecuentes 2-6 Hz) para una disposición espacial "gauche". (\*)

Al ser el isómero eritro casi conformacionalmente homogéneo, de su espectro de RMN deben deducirse constantes bastante diferenciadas para cada uno de los pares de acoplamientos aludidos. Por el contrario del espectro de RMN del isómero treo, al ser éste conformacionalmente heterogéneo, se deducirán constantes de acoplamiento que corresponden al promedio ponderado de las que poseen cada uno de sus conformeros, de manera que los valores de cada par deben de diferenciarse poco.

---

(\*) Véase referencia (17, pág. 51). Más adelante se discutirán con mayor precisión estos valores.

Esta predicción se confirma en la práctica ( véase Sección 4.5 ), correspondiendo las constantes de acoplamiento más diferenciadas al denominado isómero  $\beta$ , y al que consecuentemente debe corresponder la configuración eritro, y las menos diferenciadas al isómero  $\alpha$ , que tendrá por tanto la configuración treo.

### 3. ANALISIS CONFORMACIONAL SEMICUANTITATIVO DE LOS DIASTEREOMEROS ERITRO Y TREO DEL 1,3-DIFENILBUTANOL - 1 .

Dada la relativa simplicidad de las anteriores consideraciones cualitativas sobre las que en un principio se basó nuestra asignación, nos pareció conveniente fundamentar ésta sobre datos semicuantitativos, estimados para las distintas energías libres de interacción estérica de cada conformero, de manera que se pudiesen calcular las diferencias energéticas entre ellos y por ende sus poblaciones respectivas, con cierta seguridad.

#### 3.1. Método propuesto .

Hay que destacar que un cálculo rigurosamente cuantitativo mediante el método de Westheimer-Hendrick-

son-Wibery (\*), para unas moléculas tan complicadas -giro libre alrededor de seis enlaces- quedaría por encima de los límites del presente trabajo. Y un cálculo ab initio basado en la mecánica cuántica, según el método de Hartree-Fock, como el usado por Hoyland (16) para la obtención de energías conformacionales y barreras de rotación en las moléculas alifáticas más sencillas, sería por el momento aún menos asequible para este tipo de compuestos.

El método que se ha seguido consiste en la estimación de las energías de interacción estérica a considerar para cada conformero 1-8 (Figuras 5 y 6), por identificación o comparación con los datos existentes para un modelo razonablemente parecido. El modelo utilizado es el de la conformación silla en derivados del ciclohexano, toda vez que las interacciones estéricas (1,3) sin-axiales en este sistema son comparables a las interac

---

(\*) Este método se basa en el cálculo de las energías de interacción estérica mediante la mecánica clásica en función de distancias y ángulos de enlace y de los radios de van der Waals, buscando las conformaciones que minimizan tales energías, con lo que se consigue el doble objetivo de encontrar la energía y geometría de cada conformero. (Véase como ejemplos de aplicación a moléculas conformacionalmente más sencillas, las referencias (18 y 19)).

ciones estéricas (1,3) paralelas en compuestos de cadena abierta en conformación alternada.

Recordemos, por otra parte, que las interacciones (1,3) paralelas -o las correspondientes (1,3) sin-axiales en sistemas ciclohexánicos- constituyen la explicación de las interacciones (1,2) sesgadas ("gauche"). Así por ejemplo, la interacción (1,2) sesgada Me-Me en la molécula de butano no es ni más ni menos que la interacción (1,3) paralela Me-H, como puede apreciarse en la Figura 7 al comparar la proyección de Newman con la fórmula en perspectiva de la molécula.

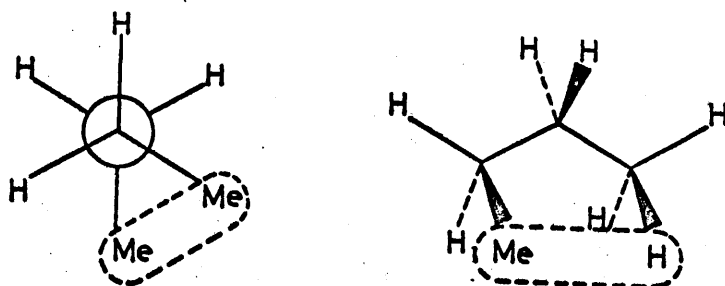
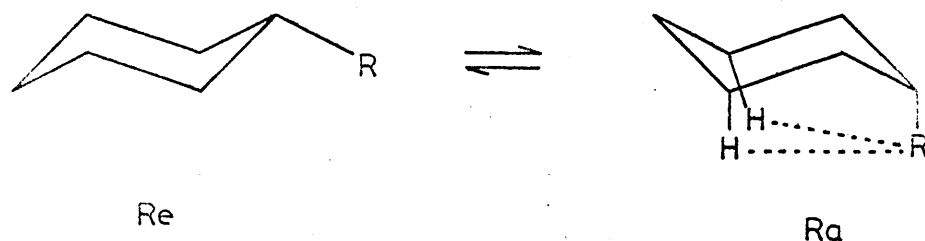


FIGURA 7.

En los sistemas ciclohexánicos la obtención de las energías de interacción (1,3) sin-axiales R-H, siendo R cualquier átomo o grupo, se basa en la medida de la diferencia de energía libre entre las dos formas silla

que puede adoptar la molécula, una con el sustituyente R en posición ecuatorial, Re, y la otra con el sustituyente R en posición axial, Ra .



La segunda de estas conformaciones presenta dos interacciones estéricas extra, del tipo (1,3) sin-axiales R-H, con respecto a la primera. Determinado experimentalmente el valor de la constante de equilibrio

$$K = \frac{[Ra]}{[Re]} = e^{-\frac{\Delta G^{\circ}_R}{RT}}$$

se deduce la diferencia de energía libre entre ambas conformaciones,  $(\Delta G^{\circ}_R)_{e-a}$ , que se conoce con el nombre de "energía libre conformacional de R", referida casi siempre a 25°C y que habitualmente se representa por  $\Delta G^{\circ}_R$ . Es evidente que, en este sistema, la energía de interacción (1,3) sin-axial R-H será la mitad de dicha energía libre conformacional :

$$(R-H)_{(1,3)\text{sin-axial}} = \frac{\Delta G^{\circ}_R}{2}$$

Para el caso en que R es el grupo metilo, el valor de  $\Delta G_{Me}^\circ$  más comúnmente aceptado es el de  $1,7 \pm 0,1$  Kcal/mol. (1, pág. 44, 20), lo que supone para la energía de interacción (1,3) sin-axial Me-H  $0,8 \pm 0,1$  Kcal/mol valor idéntico al determinado experimentalmente o al calculado para la energía de interacción (1,2) sesgada Me-Me en el butano (1, pág. 13; 15,16,19). Este paralelismo entre interacciones sesgadas en compuestos de cadena abierta e interacciones sin-axiales en sistemas ciclohexánicos ha sido asimismo puesto recientemente de manifiesto por Buys y Havinga (21) en otros dos casos.

Por todo ello, parece que la asimilación de las interacciones (1,3) paralelas a las interacciones sin-axiales puede hacerse con razonable verosimilitud, al menos para un cálculo semicuantitativo. Además, la fiabilidad de los resultados que se obtengan a partir de esta asimilación será tanto mayor cuanto más marcadas sean las diferencias entre los valores de las interacciones a considerar.

### 3.2 Elección de valores de energías de interacción.

Si examinamos los confórmeros 1-8 (Figuras 5 y 6), vemos que en ellos se presentan las interacciones (1, 3) paralelas siguientes: OH-H, Me-H, Ph-H, OH-Me,



OH - Ph, Me - Ph y Ph - Ph. El valor de las energías correspondientes a las cuatro primeras está descrito para sistemas ciclohexánicos. La magnitud de las dos últimas, aunque no precisada, indudablemente ha de ser superior a la interacción sin-axial Me-Me, bien establecida, de 3,7 Kcal/mol (1, pág. 52) valor suficientemente elevado como para considerar a los conformeros que las presentan como no poblados. La energía de interacción Ph-OH la hemos estimado, como en seguida veremos.

Los valores de  $\Delta G^\circ_{Me}$  y  $\Delta G^\circ_{Ph}$  han sido tomados de la recopilación efectuada por Hirsch (20), utilizando aquellos que él mismo recomienda como "mejores valores". Particularmente, en el caso de  $\Delta G^\circ_{Ph}$  para la que sólo existen en la bibliografía tres únicas determinaciones, con valores bastante dispares de 2,0, 2,6 y 3,0 Kcal/mol hemos revisado los trabajos originales para mayor seguridad. El valor de 2,0 Kcal/mol está determinado, mediante un método indirecto, sobre un sistema de 4-fenilciclohexanona (22), pero en el anillo de ciclohexanona los átomos de hidrógeno de las posiciones 2 y 6, con los que habría de interferir el Ph en 4, son pseudo-axiales, es decir se encuentran en una disposición espacial distinta de la auténticamente axial del anillo de ciclohexano, por lo que este resultado no es en modo alguno comparable con los otros dos, ni signifi

cativo para nosotros. El valor de 2,6 Kcal/mol, el más antiguo, está determinado por un método muy indirecto, sin que los propios autores del trabajo (23) le conceden excesiva fiabilidad. Por último, el valor de 3,0 Kcal/mol, el más moderno y más directamente obtenido (por equilibración de 4-alkilfenilciclohexanos) (24), parece también el más seguro.

Una mayor diversidad de cifras aparece en la bibliografía para el valor de  $\Delta G^{\circ}_{OH}$ , complicado por el hecho de que varia bastante con el disolvente y la concentración. Hirsch (20) recomienda los valores de 0,87 Kcal/mol y 0,52 Kcal/mol, para disolventes próticos (dañadores de enlace de hidrógeno) y apróticos respectivamente. Dentro de los disolventes apróticos, el valor de  $\Delta G^{\circ}_{OH}$  aumenta ligeramente al aumentar la concentración, debido a la auto-asociación del soluto que hace aumentar el "tamaño efectivo" del grupo OH. A nosotros nos ha parecido oportuno, examinando la bibliografía posterior a la recopilación citada, tomar el valor de 0,60 Kcal/mol (en disolvente aprótico) encontrado por Chiurdoglu y col. (25), utilizando una concentración 0,13 Molar del compuesto hidroxílico en  $CCl_4$ . Eliel y col. (14) también llegan a idéntico valor utilizando métodos tanto químicos como espectroscópicos para disoluciones diluidas (0,20 - 0,05 Molar) del compuesto hidroxílico en ciclohe

xano. Aunque los espectros de nuestros diastereoisómeros fueron registrados utilizando concentraciones algo superiores ( $\sim 0,5\text{ M}$ ), el estudio de los mismos por espectrometría I.R. a concentraciones  $0,6 - 0,7\text{ M}$  (Véase Sección 6) no indicó la existencia de ninguna asociación intermolecular significativa, lo que aboga por la elección del valor indicado.

La energía de interacción (1,3) sin-axial Me-OH, depende también como es lógico, del disolvente, habiendo sido establecido por Eliel y col. (13) en  $2,4\text{ Kcal/mol}$  y  $2,0\text{ Kcal/mol}$  para disolventes próticos y apróticos, respectivamente. El valor de  $2,0\text{ Kcal/mol}$  puede deducirse también de los datos que aportan Eliel y col. (14) para la equilibración de los 3,3,5-trimetilciclohexanoles utilizando ciclohexano como disolvente.

Ya indicamos antes que no existen en la bibliografía datos para la energía de interacción sin-axial Ph-OH. Lógicamente, su valor debe ser superior al de la interacción Me-OH, es decir, superior a  $2,0\text{ Kcal/mol}$  y posiblemente menor o parecido al de la interacción Me - Me ( $3,7\text{ Kcal/mol}$ ). Su valor lo hemos estimado teniendo en cuenta que, para los únicos casos en que se conoce la energía de interacción sin-axial entre grupos: Me - Me, Me - OH (disolvente prótico), Me - OH (disolvente apróti

co, OH-OH y OAc-OAc (1, pág. 52) se cumple que :

$$(X-Y)_{(1,3)\text{sin-axial}} \geq 0,87(\Delta G_x^\circ + \Delta G_y^\circ)$$

Si suponemos generalizable la validez de esta regla -observemos que los casos de los que se deduce son muy dispares- resultaría para la energía de interacción Ph-OH :

$$(Ph-OH)_{(1,3)\text{sin axial}} \geq 0,87(\Delta G_{Ph}^\circ + \Delta G_{OH}^\circ) =$$

dis. aprótico                      dis. aprótico

$$= 0,87(3,0 + 0,6) = 3,1 \text{ Kcal/mol.}$$

Si aplicamos esta misma regla a la estimación de las energías de interacción Ph-Me y Ph-Ph, se deducen los valores

$$(Ph-Me)_{(1,3)\text{sin axial}} \geq 4,1 \text{ Kcal/mol}$$

$$(Ph-Ph)_{(1,3)\text{sin axial}} \geq 5,2 \text{ Kcal/mol}$$

bastante razonables (\*).

---

(\*) La energía de interacción Ph-Me debe ser mayor que la de Me-Me. Por otra parte, en diversas ocasiones (13,14,26) se ha constatado que el grupo Ph debe ejercer efectos estéricos menores pero comparables a los del grupo t-Bu. Ello significaría que en una

molécula derivada del ciclohexano en la que en la conformación silla aparezcan interacciones sin-axiales Ph-Ph, probablemente adoptaría en una proporción significativa una conformación "flexible" (tipo bote torcido) como ocurre cuando tal situación se da entre un grupo Ph y un t-Bu; ahora bien, en la molécula de ciclohexano (sin ningún sustituyente) la diferencia energética entre la conformación flexible y la conformación silla es del orden de las 5,5 Kcal/mol (1, pág. 42).

Para mayor sencillez en los cálculos, hemos tomado  $(\text{Ph-OH})_{(1,3)\text{sin-axial}} \geq 3,0$  Kcal/mol. Resumiendo, en adelante utilizaremos como valores de las energías libres de interacción (1,3) paralela en moléculas de cadena abierta los indicados en la Tabla III, en Kcal/mol:

TABLA III

| <u>OH - H</u> | <u>Me - H</u> | <u>Ph - H</u> | <u>Me - OH</u> | <u>Ph - OH</u> |
|---------------|---------------|---------------|----------------|----------------|
| 0,30          | 0,85          | 1,50          | 2,0            | 3,0            |

Ateniéndonos a sus fuentes, la precisión de los tres primeros valores puede estimarse en  $\pm 0,05$  Kcal/mol y la del cuarto en  $\pm 0,1$  Kcal/mol. La mayor imprecisión del quinto, no supone un mayor obstáculo para la deducción de conclusiones seguras, dado su orden de magnitud.

### 3.3 Cálculo de las energías libres conformacionales.

Supondremos aquí que las energías de interacción son aditivas. Esto se considera cierto (1, págs. 53-54) y se ha verificado experimentalmente en diversas ocasiones para los sistemas ciclohexánicos 1,4-disustituidos (27,28,29) y, con menor precisión en algunos casos, para los 1,3-disustituidos (27,28,30), mientras que suele fallar para los derivados 1,2-disustituidos (27). Es decir, cuanto más próximos espacialmente están los grupos, mayor es la falta de aditividad de sus respectivas energías de interacción con un tercer átomo o grupo. Por otra parte, es de notar aquí que las energías de interacción (1,3) sin-axial entre grupos -tales como la Me-Me ó Me-OH-, se calculan siempre a fortiori haciendo uso del principio de aditividad.

En el caso objeto de este estudio, como para todos los conformeros que presentan más de una interacción (1,3) paralela los grupos se encuentran situados a distinto lado del plano C1 C2 C3 y en posiciones opuestas, parece lógico considerar aditivas sus respectivas energías de interacción, al menos para la aproximación semicuantitativa que se pretende realizar

(\*).

Así pues, la suma de las energías libres de las interacciones presentes en cada confórmero expresará el contenido energético de cada uno de ellos en relación a un mismo nivel de referencia correspondiente a una estructura hipotética que no tuviese ninguna interacción. A dicho contenido energético denominaremos "energía libre conformacional". Como, por lo demás, los confórmeros poseen idéntica constitución, las diferencias entre sus energías libres conformacionales representarán las diferencias de energía libre correspondientes al equilibrio entre ellos, lo que nos permitirá el cálculo de las constantes de equilibrio y de las poblaciones conformacionales.

Puesto que los valores originales de las energías libres de interacción (1,3) sin-axiales están referidos a una temperatura de 25°C, en rigor los valores que se deduzcan para las energías libres conformacionales solo deberían ser válidos para esa temperatura. Ahora bien,

---

- (\*) No obstante, se ha realizado un cálculo paralelo considerando una falta total de aditividad, y asignando a los confórmeros un contenido en energía libre igual al de la máxima energía libre de interacción presente en cada uno. Procediendo de esta manera, varían las poblaciones conformacionales calculadas para cada diastereómero, pero no la asignación final de las configuraciones eritro y treo.

para aquellos casos en que existen datos bibliográficos bien establecidos de  $\Delta S^\circ_R$  en sistemas ciclohexánicos (concretamente  $\Delta S^\circ_{Ph}$ ,  $\Delta S^\circ_{Me}$  y  $\Delta S^\circ_{OH}$ ) (24,31,32) los valores absolutos oscilan entre 1,0 y 2,0 u.e., por lo que la influencia del término entrópico en cuanto a las interacciones Ph-H, Me-H y OH-H, sobre las diferencias de energías libres conformacionales para una variación de temperatura de 25°, no sería superior, en valor absoluto, a 0,08 Kcal/mol. Si unimos a ello el desconocimiento absoluto de los valores de  $\Delta S^\circ$  para las interacciones Me-OH y Ph-OH, parece oportuno, al menos para esta aproximación semicuantitativa, considerar iguales las energías libres conformacionales a 25° y 0° C, según se detallan en las Tablas IV y V.

TABLA IV

Cálculo de las energías libres conformacionales  
para el isómero eritro

| Confórmero | Interacciones<br>(1,3)<br>paralelas | Valores<br>estimados<br>(Kcal/mol) | Energía libre<br>conformacional<br>$G^\circ_i$ (Kcal/mol) |
|------------|-------------------------------------|------------------------------------|---|
| 1          | Me-H + OH-H                         | 0,85 + 0,30                        | 1,15 ± 0,10   |
| 2          | Ph - OH                             | ~ 3,0                              | ~ 3,0   |
| 4          | Ph-H + Ph-H                         | 1,50 + 1,50                        | 3,00 ± 0,10   |



TABLA V

Cálculo de las energías libres conformacionales  
para el isómero treo

| Confórmero | Interacciones<br>(1,3)<br>paralelas | Valores<br>estimados<br>(Kcal/mol) | Energía libre<br>conformacional<br>$G_i^0$ (Kcal/mol) |
|------------|-------------------------------------|------------------------------------|---|
| 5          | Me - OH                             | 2,00                               | $2,00 \pm 0,10$                                       |
| 6          | Ph-H + OH-H                         | $1,50 + 0,30$                      | $1,80 \pm 0,10$                                       |
| 7          | Ph-H + Me-H                         | $1,50 + 0,85$                      | $2,35 \pm 0,10$                                       |

### 3.4. Cálculo de las poblaciones conformacionales.

Para un equilibrio entre dos confórmeros cualesquiera:  $i \rightleftharpoons j$ , siendo j el de menos contenido energético, las relaciones existentes entre  $K_{j/i}$ , constante del equilibrio entre ambos confórmeros,  $N_i$  y  $N_j$ , sus poblaciones respectivas (en forma de fracciones molares),  $\Delta G_{i-j}^0$ , diferencia de energía libre correspondiente al cambio  $i \rightarrow j$ , y  $G_i^0$  y  $G_j^0$ , energías libres conformacionales de los confórmeros correspondientes, vienen expresadas por las ecuaciones /1/ y /2/ :

$$K_{j/i} = \frac{N_j}{N_i} = e^{-\frac{\Delta G_{i-j}^0}{RT}} \quad /1/$$

$$\Delta G_{i-j}^0 = G_j^0 - G_i^0 \quad /2/$$

Introduciendo en éstos los valores tabulados anteriormente para las energías, se llega a los resultados que se indican en las Tablas VI y VII.

En las dos tablas siguientes, el intervalo probable de variación para cada constante se ha calculado teniendo en cuenta los valores mínimos y máximos de las correspondientes diferencias de energía libre.

Para calcular ahora las poblaciones conformacionales basta resolver el sistema formado por las ecuaciones /3/ y /4/ :

$$N_1 + N_2 + N_4 = 1 \quad /3/$$

$$N_5 + N_6 + N_7 = 1 \quad /4/$$

y las ecuaciones de definición de las constantes de los equilibrios conformacionales. Resulta así, para el isómero eritro :

$$N_1 = \frac{K_{1/2} K_{1/4}}{K_{1/2} K_{1/4} + K_{1/2} + K_{1/4}} \quad /5/ ; \quad \left( \begin{array}{l} ( \\ ) \\ ) \\ ( \\ ) \end{array} \right. \quad N_2 = \frac{N_1}{K_{1/2}} \quad /6/ ; \quad \left( \begin{array}{l} ( \\ ) \\ ) \\ ( \\ ) \end{array} \right. \quad N_4 = \frac{N_1}{K_{1/4}} \quad /7/$$

Y análogamente, para el isómero treo :

$$N_6 = \frac{K_{6/5} K_{6/7}}{K_{6/5} K_{6/7} + K_{6/5} + K_{6/7}} \quad /8/ ; \quad \left( \begin{array}{l} ( \\ ) \\ ) \\ ( \\ ) \end{array} \right. \quad N_5 = \frac{N_6}{K_{6/5}} \quad /9/ ; \quad \left( \begin{array}{l} ( \\ ) \\ ) \\ ( \\ ) \end{array} \right. \quad N_7 = \frac{N_6}{K_{6/7}} \quad /10/$$

TABLA VI

Cálculo de las constantes de los equilibrios conformacionales para el isómero eritro

| T<br>(°K) | Equilibrio $2 \rightleftharpoons 1$     |             |                                 | Equilibrio $4 \rightleftharpoons 1$ |             |                                 |
|-----------|---|-------------|---------------------------------|-------------------------------------|-------------|---------------------------------|
|           | $\Delta G_{2-1}^0$<br>(Kcal/mol)<br>(a) | $K_{1/2}$   |                                 | $\Delta G_{4-1}^0$<br>(Kcal/mol)    | $K_{1/4}$   |                                 |
|           |   | Valor medio | Intervalo probable de variación |                                     | Valor medio | Intervalo probable de variación |
| 298       | $-1,85 \pm 0,20$                        | 23,0        | 16,5 - 32,2                     | $-1,85 \pm 0,20$                    | 23,0        | 16,5 - 32,2                     |
| 273       | $-1,85 \pm 0,20$                        | 30,7        | 21,3 - 44,7                     | $-1,85 \pm 0,20$                    | 30,7        | 21,3 - 44,7                     |

(a) El valor de  $\Delta G_{2-1}^0$ , así como su intervalo de variación, deben ser considerados como "a modo de ensayo".

TABLA VII

Cálculo de las constantes de los equilibrios conformacionales para el isómero treo

| T<br>(°K) | Equilibrio 5 $\rightleftharpoons$ 6  |                  |                                       | Equilibrio 7 $\rightleftharpoons$ 6  |                  |                                       |
|-----------|--------------------------------------|------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|------------------|---------------------------------------|
|           | $\Delta G^\circ_{5-6}$<br>(Kcal/mol) | K 6/5            |                                       | $\Delta G^\circ_{7-6}$<br>(Kcal/mol) | K 6/7            |                                       |
|           |                                      | Valor<br>"medio" | Intervalo<br>probable<br>de variación |                                      | Valor<br>"medio" | Intervalo<br>probable<br>de variación |
| 298       | $-0,20 \pm 0,20$                     | 1,40             | 1,00 - 1,97                           | $-0,55 \pm 0,20$                     | 2,54             | 1,81 - 3,51                           |
| 273       | $-0,20 \pm 0,20$                     | 1,45             | 1,00 - 2,10                           | $-0,55 \pm 0,20$                     | 2,76             | 1,92 - 4,01                           |

Introduciendo ahora los datos de las Tablas VI y VII se llega a los valores de las poblaciones conformacionales indicados en las Tablas VIII y IX. En cada una de éstas, los resultados que se tabulan en primer lugar (entradas I y VI) corresponden a los valores "medios" de las constantes de equilibrio y, a continuación, se expresan los que se deducen al combinar, de todas las maneras posibles, los valores extremos estimados para dichas constantes.

TABLA VIII

Poblaciones conformacionales calculadas para el isómero eritro.

| Entrada | $K_{1/2}$ | $K_{1/4}$ | $N_1$ | $N_2$ | $N_4$ | $T$<br>(°K) |
|---------|-----------|-----------|-------|-------|-------|-------------|
| I       | 23,0      | 23,0      | 0,920 | 0,040 | 0,040 | 298         |
| II      | 16,5      | 16,5      | 0,892 | 0,054 | 0,054 |             |
| III     | 16,5      | 32,2      | 0,916 | 0,056 | 0,028 |             |
| IV      | 32,2      | 16,5      | 0,916 | 0,028 | 0,056 |             |
| V       | 32,2      | 32,2      | 0,942 | 0,029 | 0,029 |             |
| VI      | 30,7      | 30,7      | 0,939 | 0,031 | 0,031 | 273         |
| VII     | 21,3      | 21,3      | 0,914 | 0,043 | 0,043 |             |
| VIII    | 21,3      | 44,7      | 0,935 | 0,044 | 0,021 |             |
| IX      | 44,7      | 21,3      | 0,935 | 0,021 | 0,044 |             |
| X       | 44,7      | 44,7      | 0,957 | 0,021 | 0,021 |             |

TABLA IX

Poblaciones conformacionales calculadas para  
el isómero treo .

| Entrada | K <sub>6/5</sub> | K <sub>6/7</sub> | N <sub>5</sub> | N <sub>6</sub> | N <sub>7</sub> | T<br>(°K) |
|---------|------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|-----------|
| I       | 1,40             | 2,54             | 0,339          | 0,474          | 0,187          | 298       |
| II      | 1,00             | 1,81             | 0,392          | 0,392          | 0,216          |           |
| III     | 1,00             | 3,51             | 0,438          | 0,438          | 0,125          |           |
| IV      | 1,97             | 1,81             | 0,246          | 0,485          | 0,268          |           |
| V       | 1,97             | 3,51             | 0,283          | 0,558          | 0,159          |           |
| VI      | 1,45             | 2,76             | 0,336          | 0,487          | 0,177          | 273       |
| VII     | 1,00             | 1,92             | 0,397          | 0,397          | 0,206          |           |
| VIII    | 1,00             | 4,01             | 0,445          | 0,445          | 0,111          |           |
| IX      | 2,10             | 1,92             | 0,238          | 0,501          | 0,261          |           |
| X       | 2,10             | 4,01             | 0,276          | 0,580          | 0,143          |           |

### 3.5. Conclusiones .

De los resultados de estos cálculos semicuanti  
tativos se deducen las siguientes conclusiones :

- a) La variación de las poblaciones de uno y otro diastereó  
reómero al disminuir la temperatura de 25° a 0° C es  
muy pequeña y totalmente despreciable frente a la in  
determinación con que se conoce cada población con -

formacional debida a los errores admitidos para las energias de interacción. En cualquier caso, a la temperatura inferior, se acentúa la preponderancia de los conformeros cuyas energias de interacción a temperatura ambiente son menores.

Esta conclusión es desde luego la más discutible, al estar basada en la suposición de que las energias libres conformacionales no varían apreciablemente en dicho intervalo de temperaturas.

- b) Mientras que el isómero eritro es casi conformacionalmente homogéneo, el treo está constituido por la mezcla de tres conformeros de poblaciones comparables. La única diferencia en cuanto a las predicciones puramente cualitativas anteriores, estriba en que para el isómero treo no debe despreciarse uno de los conformeros con interacciones (1,3) paralelas entre grupos mayores que el hidrógeno, ya que la energia libre de la interacción Me-OH no es demasiado elevada.
- c) El isómero eritro es más estable que el isómero treo. La diferencia entre las energias libres de uno y otro isómero está constituida por la suma algebraica de la diferencia entre sus energías libres conformacionales,  $G_c^0$ , y de la diferencia correspondiente a sus dis

tintas entropías de mezcla,  $S_M^0$ , según se indica en la ecuación /10 a/:

$$G_E^0 - G_T^0 = (G_{cE}^0 - G_{cT}^0) - T(S_{ME}^0 - S_{MT}^0) \quad /10 a/$$

A su vez, la energía libre conformacional de cada isómero viene dada por la ecuación /10 b/:

$$G_c^0 = \sum_i N_i G_i^0 \quad /10 b/$$

y la entropía de mezcla por la /10 c/;

$$S_M^0 = -R \sum_i N_i \ln N_i \quad /10 c/$$

Sustituyendo en las ecuaciones /10 b/ y /10 c/ los datos (\*) de las tablas IV, V, VIII y IX, referidos a 25°C, tenemos:

$$G_{cE}^0 = 1,30 \text{ Kcal/mol} ; S_{ME}^0 = 0,66 \text{ u.e.}$$

$$G_{cT}^0 = 1,97 \text{ Kcal/mol} ; S_{MT}^0 = 2,05 \text{ u.e.}$$

Sustituyendo a su vez estos valores en la ecuación /10 a/ tendremos 25°C:

$$G_E^0 - G_T^0 = - 0,26 \text{ Kcal/mol.}$$

---

(\*) Se han tomado los valores "medios" de  $G_i^0$  y  $N_i$ .



#### 4. RELACIONES ENTRE POBLACIONES CONFORMACIONALES Y PROPIEDADES ESPECTROSCOPICAS DE RMN.

##### 4.1. Fundamentos teóricos.

Uno de los hallazgos más fructíferos dentro del campo del análisis conformacional ha sido el de que el valor de cualquier propiedad,  $P$ , medida para un sistema formado por una mezcla de confórmers en equilibrio móvil, constituye la media ponderada de los valores individuales de esa misma propiedad,  $P_i$ , para cada uno de los confórmers, según indica la ecuación /11/ :

$$P = \sum_i N_i P_i \quad /11/$$

siempre que el fenómeno (físico ó químico) sobre el que se asienta dicha propiedad transcurra a una velocidad considerablemente inferior a la velocidad de intercambio de unos confórmers en otros. Un ejemplo muy típico de aplicación de la ecuación anterior, deducida independientemente por Winstein y Holness (33) y Eliel y Luckach (34) bajo formas distintas pero equivalentes, lo constituye la medida de las constantes de velocidad de reacción y, a temperatura ambiente o superior, de las magnitudes que definen los espectros RMN -desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento-.

Por el contrario, si la velocidad de intercam -

bio de unos confórm<sup>er</sup>os en otros es muy pequeña en rela  
ción con la velocidad del fenómeno cuya magnitud se mi-  
de, se pueden apreciar simultáneamente las propiedades  
individuales de cada confórm<sup>er</sup>o, exactamente igual a lo  
que ocurre cuando se observa una mezcla de sustancias dis  
tintas. Un ejemplo típico de esta situación corresponde  
al estudio de los espectros I.R. También puede corres -  
ponder al estudio de los espectros RMN si éstos se regis  
tran a temperaturas suficientemente bajas para que la ve  
locidad de intercambio de unos confórm<sup>er</sup>os en otros se  
haya hecho muy pequeña o prácticamente nula - " congela  
ción" del equilibrio conformacional -. La temperatura a  
que esto ocurre es típica de cada sistema pues depende de  
la magnitud de las barreras de rotación.

Para los sistemas acíclicos la velocidad de in  
terconversión de unos confórm<sup>er</sup>os en otros es extraordi  
nariamente alta a temperaturas próximas a la ambiente ,  
ya que se necesitan alcanzar temperaturas del orden de  
los  $-80^{\circ}\text{C}$  para observar simultánea e individualmente los  
espectros de RMN de cada confórm<sup>er</sup>o, y aún ello para sis  
temas tales como los perhaloalcanos (35, .pág. 135; 36 ,  
pág. 348) cuyas barreras de rotación son mayores que las  
de derivados de alcanos menos sustituidos, como es el ca  
so que nos ocupa.

Por otra parte, es necesario admitir -y ello

va también implícito en el análisis conformacional desarrollado en los apartados precedentes — que únicamente existen en concentraciones significativas aquellos conformeros que representan mínimos energéticos del sistema, correspondientes a conformaciones perfectamente alternadas o muy próximas a ellas, y no los intermedios que aparecen en el paso de uno a otro.

Resumiendo lo anterior diremos que en el tratamiento de los sistemas conformacionales móviles para el estudio de su espectro RMN a temperaturas próximas a la ambiente, se hacen dos suposiciones básicas, que debemos aplicar al caso de ambos diastereómeros del 1,3-difenilbutanol-1 :

- a) La interconversión conformacional es suficientemente rápida de manera que los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento aparecen promediadas.
- b) El tiempo de transición entre los conformeros es pequeño comparado con el tiempo de residencia en cada conformero.

4.2. Estudio de las constantes de acoplamiento vecinales: elección de valores modelo para cada conformero.

De entre todas las diferencias que se observan

entre los espectros de RMN de ambos diastereómeros del 1,3-difenilbutanol-1, las más notables y más fácilmente racionalizables son las existentes entre las respectivas constantes de acoplamiento vecinales de sus protones alifáticos. En función de ellas puede realizarse con seguridad la asignación de la configuración relativa a cada isómero.

En la Figura 8 pueden apreciarse las fórmulas en perspectiva de los conformeros significativos de cada diastereómero, indicando la designación que utilizaremos en adelante para cada protón:

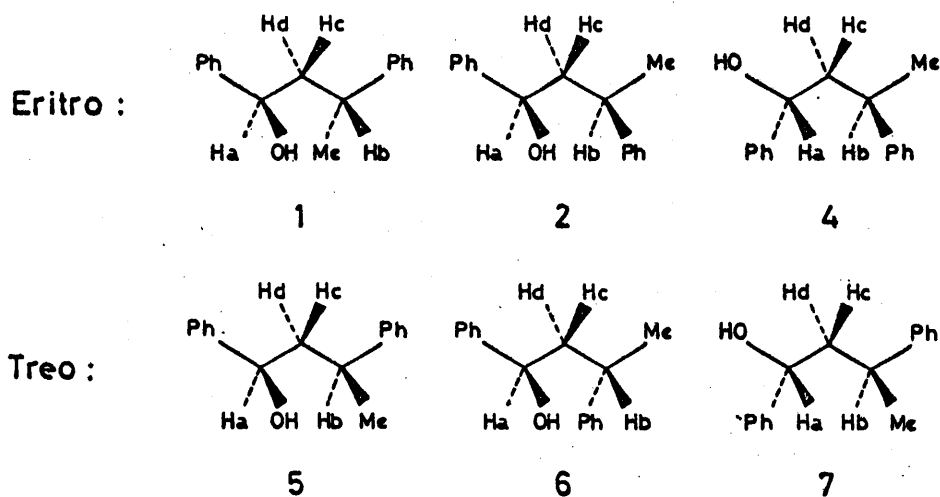
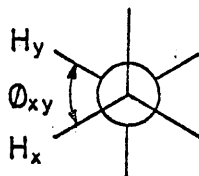


FIGURA 8.

Desde hace algunos años, se han desarrollado diversas relaciones teóricas para calcular la constante de acoplamiento vecinal  $J_{xy}$  en un sistema del tipo:



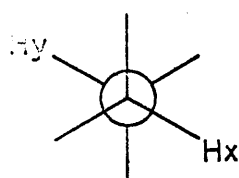
en función del ángulo diedro,  $\phi_{xy}$ , entre ambos enlaces C-H, siendo la más refinada la de Karplus (37), que se expresa en la ecuación /12/ :

$$J_{xy} = A \cos^2 \phi_{xy} - B \cos \phi_{xy} + C \quad /12/$$

en la que A, B y C son constantes para cada molécula, pero dependen de diversos factores estructurales, entre ellos quizá el más importante es el de la electronegatividad de los sustituyentes unidos a ambos átomos de carbono, de manera que al estado actual de nuestros conocimientos estas "constantes" deben ser consideradas como parámetros empíricamente ajustables para cada sistema a estudiar. Una aproximación bastante razonable consiste en utilizar los parámetros A, B y C deducidos para sistemas conformacionalmente fijos -de ángulo  $\phi_{xy}$  conocido- en los cálculos a realizar con otros sistemas mó-

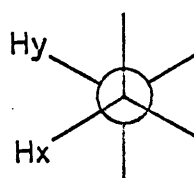
viles que tengan sustituyentes iguales o muy parecidos, con especial énfasis en el parámetro A, que ordinariamente es de valor absoluto muy superior a B y C (para el etano,  $A=9,0$ ,  $B=0,5$  y  $C=-0,3 \text{ Hz}$ ) (6,37).

En cualquier caso, una conclusión nítida se deduce de la aplicación de la ecuación de Karplus a los sistemas indicados en la Figura 9: el valor considerablemente más alto de la constante de acoplamiento entre dos protones en posición "trans" (ángulo diedro de  $180^\circ$  o próximo a él) que el de la constante de acoplamiento entre dos protones en posición "gauche" (ángulo dihedro de  $60^\circ$



$$\phi_{xy} = 180^\circ$$

$J_{xy}$  "trans"



$$\phi_{xy} = 60^\circ$$

$J_{xy}$  "gauche"

FIGURA 9.

o próximo a él), de manera que para cualquier sistema :

$$(J_{xy})_{\text{trans}} > (J_{xy})_{\text{gauche}}.$$

Esta predicción teórica se ha visto plenamente

confirmada por la experiencia, basada primordialmente en el estudio de sistemas ciclohexánicos, móviles o rígidos, para los cuales las constantes de acoplamiento entre hidrógenos axial-axial, es decir  $J_{trans}$ , se encuentran en el intervalo 8-14 Hz, mientras que las constantes de acoplamiento entre hidrógenos axial-ecuatorial o ecuatorial-ecuatorial, es decir  $J_{gauche}$ , lo hacen en el intervalo 1-7 Hz. (17, pág. 51).

Un segundo aspecto a considerar sobre la magnitud de las constantes de acoplamiento vecinales, ya apuntado antes, es la electronegatividad de los sustituyentes. Se ha observado en el estudio de sistemas rígidos ( $\phi$  constante), que una variación en la electronegatividad de un sustituyente determinado desde 2,5(-CN) a 3,8 (-OAc) puede hacer variar las constantes de acoplamiento correspondientes a ángulos dihedros de  $0^\circ$  y  $120^\circ$  en  $\sim 2$  Hz, y que la variación de un sustituyente desde el I al F hace variar la constante de acoplamiento entre hidrógenos "trans" en  $\sim 1,5$  Hz (17, pág. 53). En ambos casos, las constantes de acoplamiento decrecen al aumentar la electronegatividad del sustituyente, lo que es tá de acuerdo con las predicciones teóricas (37).

Ahora bien, la influencia de la electronegatividad de los sustituyentes no es siempre la misma. Para

los sistemas que se indican en la Figura 10 depende en

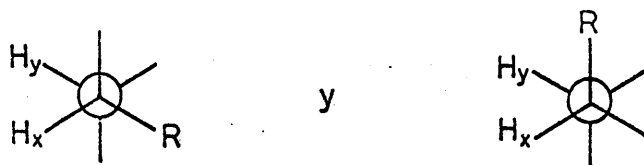


FIGURA 10 .

gran medida de la posición relativa del sustituyente R respecto de  $H_y$ , de manera que el efecto de disminución del valor de la constante ( $J_{xy}$ ) *gauche* al aumentar la electronegatividad de R es mayor cuando el ángulo dihedro  $H_y - C - C - R$  es de  $180^\circ$  y menor cuando dicho ángulo es de  $60^\circ$ . Un caso típico en que esto se pone de manifiesto lo constituye el estudio de alcoholes cíclicos (esteroidicos) epimeros (17, págs. 136 y 144).

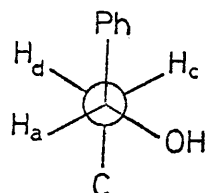
Teniendo en cuenta las consideraciones anteriores hemos definido los modelos de constantes de acoplamiento que se expresan a continuación, indicándose con un subíndice numérico el conformero a que se refieren. (véase Figura 8); inmediatamente después, se estiman los valores más probables para cada una de las constantes modelo, por comparación con los valores descritos en la bibliografía para algunas moléculas que son, en parte, es



tructural y geométricamente similares :

Confórmers 1, 2, 5 y 6 .

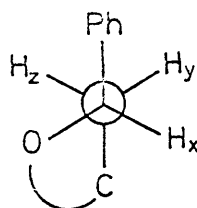
Modelos definidos :



$$J_g = (J_{ad})_1 \approx (J_{ad})_2 \approx (J_{ad})_5 \approx (J_{ad})_6$$

$$J_t = (J_{ac})_1 \approx (J_{ac})_2 \approx (J_{ac})_5 \approx (J_{ac})_6$$

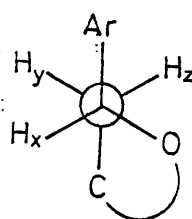
Modelos bibliográficos :



$$J_{xy} = 3,1 \text{ Hz}$$

$$J_{xz} = 12,7 \text{ Hz}$$

3,3-Dimetil-5-fenil- $\delta$ -valerolactona (38) .



$$Ar \equiv p\text{-MeO-C}_6\text{H}_4\text{-}$$

$$J_{xy} = 3 \text{ Hz}$$

$$J_{xz} = 10 \text{ Hz}$$

5-Acetoxy-2-(p-metoxifenil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-tetrahidropirano(39) .

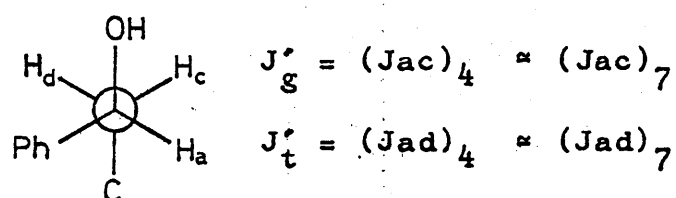
$J_g$  debe tener un valor próximo a 3 Hz. Ahora bien, puesto que la constante de acoplamiento promediada más pequeña que aparece en uno de los carbinos diastereómeros es de casi 3 Hz, el valor real de  $J_g$  debe ser ligeramente inferior, por lo que se ha estimado como  $J_g = 2,5 \pm 0,2 \text{ Hz}$ .

Para  $J_t$  no puede darse un valor tan preciso ,

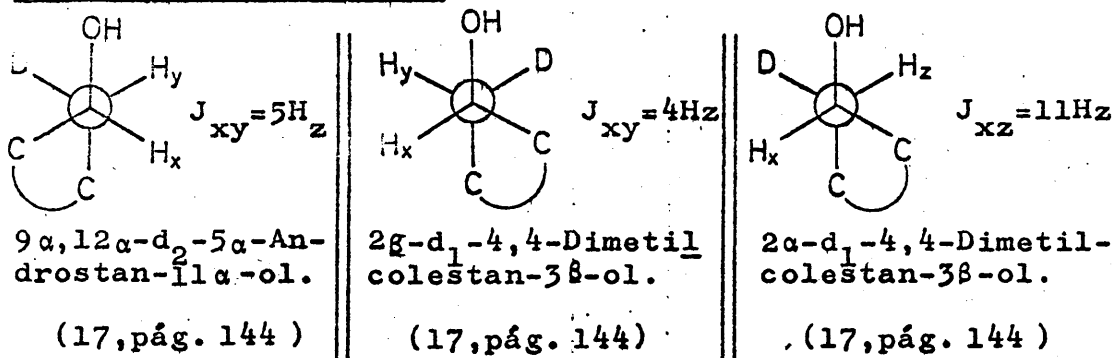
pero a la vista de los modelos citados es probable que se encuentre en el intervalo  $J_t = 11,3 \pm 1,3 \text{ Hz}$ .

#### Conformeros 4 y 7.

#### Modelo definido



#### Modelos bibliográficos



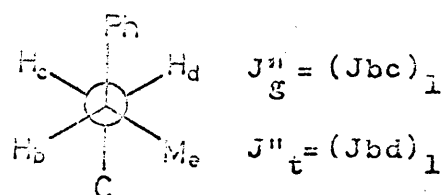
Se puede apreciar que cuando un grupo OH queda flanqueado por los dos hidrógenos de un grupo metileno, la constante de acoplamiento "gauche" entre uno de esos hidrógenos y el que va unido al carbono que lleva el OH es relativamente elevada:  $4,5 \pm 0,5 \text{ Hz}$ . En nuestro caso, como el carbono que lleva el OH tiene además unido el otro grupo electronegativo -el fenilo- en posición "trans" con respecto al protón cuya constante de

acoplamiento "gauche" consideramos, el valor de  $J'_g$  debe ser algo inferior. Para operar con cierta seguridad se ha elegido un intervalo amplio, asignándole un valor de  $J'_g = 3,8 \pm 0,7$  Hz.

También debido a la presencia del grupo fenilo,  $J'_t$  debe ser algo inferior a  $J_{xz}$  de la última estructura citada; se le ha asignado el valor  $J'_t = 10,5 \pm 1,0$  Hz.

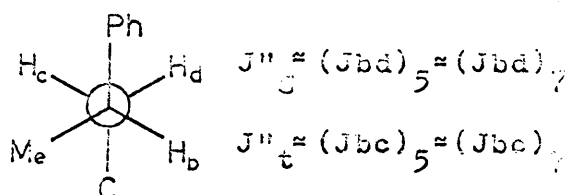
### Conformero 1

#### Modelo definido

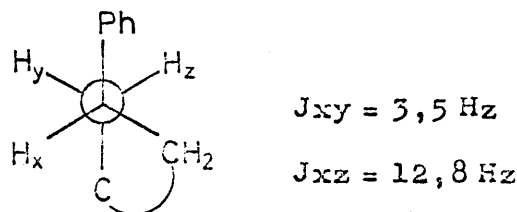


### Conformeros 5 y 7

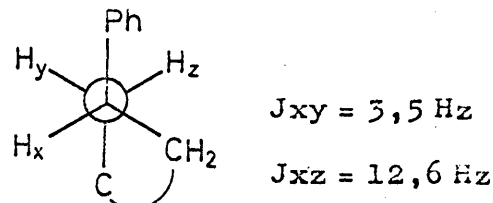
#### Modelo definido



### Modelos bibliográficos



2,2-Dimetil-4-fenil-δ-valerolactona (38).



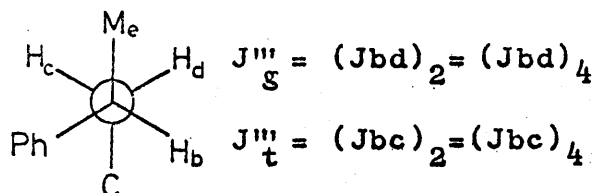
5,5-Dimetil-3-fenil-δ-valerolactona (38).

En este caso no parece que sea necesario corregir estos valores modelo, sino únicamente asignarles un intervalo de probabilidad. Se estiman entonces:

$$J''_g = 3,5 \pm 0,5 \text{ Hz} \quad J''_t = 12,7 \pm 0,5 \text{ Hz}$$

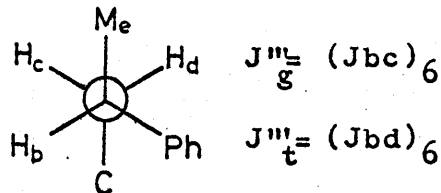
Confórmers 2 y 4

Modelo definido



Confórmero 6

Modelo definido



No se ha podido disponer de ningún modelo bibliográfico comparable al definido, lo cual no tiene nada de particular, pues el modelo que más se aproximaría para obtener la constante de acoplamiento "gauche" sería el de un sistema ciclohexánico con un fenilo en posición axial. Esto sería muy difícil de obtener en un sistema conformacionalmente móvil; por otra parte sistemas ciclohexánicos rígidos con un fenilo como sustituyente son más bien escasos en la bibliografía.

Frente a esta carencia de datos, se ha resuelto evaluar  $J_g'''$  por comparación con  $J_g''$ .  $J_g'''$  debe ser algo menor que  $J_g''$  pues en los confórmers 2, 4 y 6 el protón del grupo metileno para el que se define la constante  $J_g'''$  tiene en "trans" el grupo más electronegativo -fenilo- de los unidos al otro átomo de carbono, cosa que no ocurre en los confórmers 1, 5 y 7, para los que se define  $J_g''$ . Consecuentemente, se ha estimado  $J_g''' = 3,0 \pm 0,5$  Hz.

TABLA X

Valores de las constantes de acoplamiento estimados para los confórmers significativos de ambos diastereómeros.

| Sistema rotacional   | C1 - C2       |                |               |                | C2 - C3       |                |               |                |
|----------------------|---------------|----------------|---------------|----------------|---------------|----------------|---------------|----------------|
| Confórmers           | 1,2,5 y 6     |                | 4 y 7         |                | 1,5 y 7       |                | 2,4 y 6       |                |
| Constantes definidas | $J_g$         | $J_t$          | $J'_g$        | $J'_t$         | $J''_g$       | $J''_t$        | $J'''_g$      | $J'''_t$       |
| Valores asignados    | $2,5 \pm 0,2$ | $11,3 \pm 1,3$ | $3,8 \pm 0,7$ | $10,5 \pm 1,0$ | $3,5 \pm 0,5$ | $12,7 \pm 0,5$ | $3,0 \pm 0,5$ | $12,7 \pm 1,0$ |

Más problemática es la evaluación de  $J_t'''$ . Es razonable que no sea demasiado distinta de  $J_t''$ , por lo que puede aproximarse con cierta seguridad tomando el mismo valor central pero un intervalo de variación más amplio. Así se ha considerado  $J_t''' = 12,7 \pm 1,0$  Hz.

En la Tabla X, se resumen los valores estimados para los modelos de constantes de acoplamiento definidos anteriormente.

4.3. Análisis de las constantes de acoplamiento experimentales; asignación de las configuraciones relativas.

4.3.1. Discusión del procedimiento utilizado..- La asignación definitiva de configuraciones a ambos diastereómeros del 1,3-difenilbutanol-1 mediante el análisis de las constantes de acoplamiento vecinales deducidas de sus espectros RMN, podría resolverse, en principio, por tres vías distintas, las tres con el mismo fundamento teórico, pero con algunas diferencias en cuanto al método que a continuación se detallan:

Un procedimiento consistiría en calcular las constantes promediadas utilizando como datos las poblaciones conformacionales calculadas a partir de las energías de interacción (Sección 3.4) y todos los valores mo

delo de constantes de acoplamiento estimados para cada confórmero (apartado 4.2). Finalmente la comparación entre las constantes calculadas y las deducidas directamente de los espectros permitiría realizar la asignación.

En el segundo procedimiento se utilizarían los valores experimentales de las constantes de acoplamiento y los valores modelo estimados para las constantes de acoplamiento "gauche" de los distintos confórmeros ( $J_g$ ,  $J'_g$ ,  $J''_g$ ,  $J'''_g$ ) para calcular simultáneamente las poblaciones conformacionales de cada diastereómero y las constantes de acoplamiento "trans" ( $J_t$ ,  $J'_t$ ,  $J''_t$ ,  $J'''_t$ ). Los valores de las primeras se compararían entonces con los calculados a partir de las energías de interacción y los de las segundas con los valores previamente estimados para ellas.

En el tercer procedimiento, de estrecho paralelismo con el segundo, se calcularían, en función de las constantes experimentales y de los valores modelo estimados para las constantes "trans", las poblaciones conformacionales y las constantes "gauche", efectuando luego las comparaciones adecuadas. (\*)

---

(\*) Conviene hacer notar que a partir de las constantes experimentales y de las parejas de constantes modelo de dos confórmeros (por ejemplo  $J_g, J_t$  y  $J''_g, J''_t$ ) no se pueden calcular las poblaciones conformacionales y el resto de las constantes, pues se llegan a ecuaciones indeterminadas.

El segundo procedimiento es el único en el cual no hay que introducir los valores modelo estimados para las constantes de acoplamiento "trans", y dado que estos son más imprecisos e inseguros que los correspondientes a las "gauche", nos pareció conveniente elegirlo como método a seguir.

#### 4.3.2. Desarrollo matemático.

Las constantes de acoplamiento promediadas vienen dadas por las ecuaciones /13 - 20/ :

$$(Jad)_E = N_1(Jad)_1 + N_2(Jad)_2 + N_4(Jad)_4 \quad /13/$$

$$(Jac)_E = N_1(Jac)_1 + N_2(Jac)_2 + N_4(Jac)_4 \quad /14/$$

$$(Jad)_T = N_5(Jad)_5 + N_6(Jad)_6 + N_7(Jad)_7 \quad /15/$$

$$(Jac)_T = N_5(Jac)_5 + N_6(Jac)_6 + N_7(Jac)_7 \quad /16/$$

$$(Jbd)_E = N_1(Jbd)_1 + N_2(Jbd)_2 + N_4(Jbd)_4 \quad /17/$$

$$(Jbc)_E = N_1(Jbc)_1 + N_2(Jbc)_2 + N_4(Jbc)_4 \quad /18/$$

$$(Jbd)_T = N_5(Jbd)_5 + N_6(Jbd)_6 + N_7(Jbd)_7 \quad /19/$$

$$(Jbc)_T = N_5(Jbc)_5 + N_6(Jbc)_6 + N_7(Jbc)_7 \quad /20/$$

en las que los subíndices E y T se refieren a los isómeros eritro y treo. (Véase Figura 8).

Teniendo en cuenta las definiciones efectua -



das anteriormente (Sección 4.2), y las ecuaciones /3/ y /4/ las ecuaciones /13 - 20/ se simplifican notablemente, convirtiéndose en las /21 - 28/ :

$$\begin{array}{l} (Jad)_E = (1-N_4)J_g + N_4J'_t \quad /21/ \quad \left\| \quad (Jbd)_E = N_1J''_t + (1-N_1)J'''_g \quad /25/ \right. \\ (Jac)_E = (1-N_4)J_t + N_4J'_g \quad /22/ \quad \left\| \quad (Jbc)_E = N_1J''_g + (1-N_1)J'''_t \quad /26/ \right. \\ (Jad)_T = (1-N_7)J_g + N_7J'_t \quad /23/ \quad \left\| \quad (Jbd)_T = (1-N_6)J''_g + N_6J'''_t \quad /27/ \right. \\ (Jac)_T = (1-N_7)J_t + N_7J'_g \quad /24/ \quad \left\| \quad (Jbc)_T = (1-N_6)J''_t + N_6J'''_g \quad /28/ \right. \end{array}$$

Disponemos así de un sistema de ocho ecuaciones con ocho incógnitas, compuesto en realidad por dos subsistemas mutuamente independientes, cada uno de los cuales consta de cuatro ecuaciones, /21 - 24/ y /25 - 28/, y cuatro incógnitas  $(N_4, N_7, J_t, J'_t)$  y  $(N_1, N_6, J''_t, J'''_t)$ , respectivamente.

Al resolver el primer subsistema resulta conveniente, para obtener una mayor sencillez en las expresiones algebraicas y en los cálculos posteriores, definir los siguientes parámetros :

$$K = \frac{(Jac)_T - J'_g}{(Jac)_E - J'_g} \quad /29/ \quad y \quad L = \frac{(Jad)_T - J_g}{(Jad)_E - J_g} \quad /30/$$

obteniéndose entonces, como soluciones de dicho subsis-

tema, las ecuaciones /31 - 34/ :

$$N_4 = \frac{1 - K}{L - K} \quad /31/$$

$$N_7 = L N_4 \quad /32/$$

$$J_t = J'_g + \frac{(Jac)_E - J'_g}{1 - N_4} \quad /33/$$

$$J'_t = J_g + \frac{(Jad)_E - J_g}{N_4} \quad /34/$$

Por idénticos motivos, al resolver el segundo subsistema, definiremos los parámetros :

$$M = \frac{(Jbd)_E - J'''_g}{(Jbc)_T - J'''_g} \quad /35/ \quad y$$

$$N = \frac{(Jbc)_E - J''_g}{(Jbd)_T - J''_g} \quad /36/$$

siendo entonces las soluciones las ecuaciones /37 - 40/

$$N_6 = \frac{M - 1}{M - N} \quad /37/$$

$$N_1 = M(1 - N_6) \quad /38/$$

$$J''_t = J'''_g + \frac{(Jbc)_T - J'''_g}{1 - N_6} \quad /39/$$

$$J'''_t = J''_g + \frac{(Jbd)_T - J''_g}{N_6} \quad /40/$$

#### 4.3.3. Asignación de las constantes de acoplamiento experimentales: tanteos previos.

Es obvio que para efectuar la asignación de las constantes de acoplamiento experimentales, previa o simultáneamente se deben identificar las señales de resonancia con cada uno de los protones presentes en el sistema que estudiamos. Para ambos diastereómeros, la identificación de las señales correspondientes a los pro

tones Ha y Hb no es difícil. Ha va unido a un carbono terciario que tiene como sustituyentes -Ph, -OH y -CH<sub>2</sub>-, mientras que Hb está unido a uno cuyos sustituyentes son -Ph, -Me y -CH<sub>2</sub>-. Debido a la mayor electronegatividad del grupo -OH, en ambos isómeros Ha es el protón metínico que resuena a campos más bajos.

Por el contrario, la decisión a priori de cual de los dos protones, Hc y Hd, del grupo metilénico resuena a campos más bajos, basada en consideraciones estructurales, parece un tanto problemática, y en todo caso iría ligada a una asignación simultánea de las configuraciones relativas a ambos diastereómeros.

Debido a esto se revela como necesario hacer un tanteo previo que abarque las posibilidades de que, para cada isómero, Hc resuene a campos más bajos que Hd o viceversa, combinadas entre si, y con las dos posibilidades de asignación configuracional. Las ocho posibles asignaciones que resultan quedan esquematizadas en la Tabla XI

A continuación, utilizando las ecuaciones /29 - 32/ y /35 - 38/ se exploran estas ocho posibilidades, calculando las poblaciones conformacionales que corresponden a cada una de ellas. Para este ensayo basta con utilizar los valores medios de todos los datos, empíricos o

experimentales (\*), de que disponemos. Los resultados obtenidos se reflejan en las Tablas XII y XIII, cuyas entradas se corresponden con las de la Tabla XI.

TABLA XI

| Entrada | Isómero                     |                      |      | Isómero                     |                      |      |
|---------|-----------------------------|----------------------|------|-----------------------------|----------------------|------|
|         | Asignación Configuracional. | Campo al que resuena |      | Asignación Configuracional. | Campo al que resuena |      |
|         |                             | Hc                   | Hd   |                             | Hc                   | Hd   |
| I       | Treo                        | Bajo                 | Alto | Eritro                      | Bajo                 | Alto |
| II      | Treo                        | Alto                 | Bajo | Eritro                      | Bajo                 | Alto |
| III     | Treo                        | Bajo                 | Alto | Eritro                      | Alto                 | Bajo |
| IV      | Treo                        | Alto                 | Bajo | Eritro                      | Alto                 | Bajo |
| V       | Eritro                      | Bajo                 | Alto | Treo                        | Bajo                 | Alto |
| VI      | Eritro                      | Alto                 | Bajo | Treo                        | Bajo                 | Alto |
| VII     | Eritro                      | Bajo                 | Alto | Treo                        | Alto                 | Bajo |
| VIII    | Eritro                      | Alto                 | Bajo | Treo                        | Alto                 | Bajo |

---

(\*) Para los datos experimentales véase la Sección 4.5

TABLA XII

| Entrada | D A T O S       |                 |                 |                 |                        |                         | PARAMETROS<br>ADIMENSIONALES<br>AUXILIARES |       | RESULTADOS     |                |
|---------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------------|-------------------------|--|-------|----------------|----------------|
|         | experimentales  |                 |                 |                 | empíricos              |                         | K  | L     | N <sub>4</sub> | N <sub>7</sub> |
|         | (Jad) E<br>(Hz) | (Jac) E<br>(Hz) | (Jad) T<br>(Hz) | (Jac) T<br>(Hz) | J <sub>g</sub><br>(Hz) | J' <sub>g</sub><br>(Hz) |  |       |                |                |
| I       | 3,09            | 10,12           | 6,84            | 7,00            | 2,50                   | 3,80                    | 0,506                                      | 7,356 | 0,072          | 0,530          |
| II      | 3,09            | 10,12           | 7,00            | 6,84            | 2,50                   | 3,80                    | 0,481                                      | 7,627 | 0,073          | 0,554          |
| III     | 10,12           | 3,09            | 6,84            | 7,00            | 2,50                   | 3,80                    | -4,507                                     | 0,570 | 1,085          | 0,618          |
| IV      | 10,12           | 3,09            | 7,00            | 6,84            | 2,50                   | 3,80                    | -4,282                                     | 0,591 | 1,084          | 0,640          |
| V       | 6,84            | 7,00            | 3,09            | 10,12           | 2,50                   | 3,80                    | 1,975                                      | 0,136 | 0,530          | 0,072          |
| VI      | 7,00            | 6,84            | 3,09            | 10,12           | 2,50                   | 3,80                    | 2,079                                      | 0,131 | 0,554          | 0,073          |
| VII     | 6,84            | 7,00            | 10,12           | 3,09            | 2,50                   | 3,80                    | -0,222                                     | 1,756 | 0,618          | 1,085          |
| VIII    | 7,00            | 6,84            | 10,12           | 3,09            | 2,50                   | 3,80                    | -0,234                                     | 1,693 | 0,640          | 1,084          |

TABLA XIII

| Entrada | D A T O S                  |                            |                            |                            |                          |                           | PARAMETROS<br>ADIMENSIONALES<br>AUXILIARES |       | RESULTADOS     |                |
|---------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------|---------------------------|--|-------|----------------|----------------|
|         | experimentales             |                            |                            |                            | empíricos                |                           | M  | N     | N <sub>6</sub> | N <sub>1</sub> |
|         | (Jbd) <sub>E</sub><br>(Hz) | (Jbc) <sub>E</sub><br>(Hz) | (Jbd) <sub>T</sub><br>(Hz) | (Jbc) <sub>T</sub><br>(Hz) | J'' <sub>g</sub><br>(Hz) | J''' <sub>g</sub><br>(Hz) |  |       |                |                |
| I       | 10,60                      | 4,76                       | 6,60                       | 8,95                       | 3,50                     | 3,00                      | 1,277                                      | 0,406 | 0,406          | 0,871          |
| II      | 10,60                      | 4,76                       | 8,95                       | 6,60                       | 3,50                     | 3,00                      | 2,111                                      | 0,231 | 0,591          | 0,863          |
| III     | 4,76                       | 10,60                      | 6,60                       | 8,95                       | 3,50                     | 3,00                      | 0,296                                      | 2,290 | 0,353          | 0,191          |
| IV      | 4,76                       | 10,60                      | 8,95                       | 6,60                       | 3,50                     | 3,00                      | 0,489                                      | 1,303 | 0,628          | 0,182          |
| V       | 6,60                       | 8,95                       | 10,60                      | 4,76                       | 3,50                     | 3,00                      | 2,043                                      | 0,768 | 0,818          | 0,372          |
| VI      | 8,95                       | 6,60                       | 10,60                      | 4,76                       | 3,50                     | 3,00                      | 3,381                                      | 0,437 | 0,809          | 0,646          |
| VII     | 6,60                       | 8,95                       | 4,76                       | 10,60                      | 3,50                     | 3,00                      | 0,474                                      | 4,325 | 0,137          | 0,409          |
| VIII    | 8,95                       | 6,60                       | 4,76                       | 10,60                      | 3,50                     | 3,00                      | 0,783                                      | 2,460 | 0,129          | 0,682          |

La distribución conformacional completa se obtiene combinando estos resultados con las ecuaciones /3/ y /4/. Los resultados finales se expresan en la Tabla XIV.

TABLA XIV

| Isómero | E R I T R O    |                |                | T R E O        |                |                |
|---------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Entrada | N <sub>1</sub> | N <sub>2</sub> | N <sub>4</sub> | N <sub>5</sub> | N <sub>6</sub> | N <sub>7</sub> |
| I       | 0,871          | 0,057          | 0,072          | 0,152          | 0,318          | 0,530          |
| II      | 0,863          | 0,064          | 0,073          | -0,145         | 0,591          | 0,554          |
| III     | 0,191          | -0,276         | 1,085          | 0,029          | 0,353          | 0,618          |
| IV      | 0,182          | -0,266         | 1,084          | -0,268         | 0,628          | 0,640          |
| V       | 0,372          | 0,098          | 0,530          | 0,111          | 0,818          | 0,072          |
| VI      | 0,646          | -0,200         | 0,554          | 0,118          | 0,809          | 0,073          |
| VII     | 0,409          | -0,027         | 0,618          | -0,222         | 0,137          | 1,085          |
| VIII    | 0,682          | -0,322         | 0,640          | -0,213         | 0,129          | 1,084          |

Vemos que las asignaciones correspondientes a las entradas II-IV y VI-VIII quedan descartadas al conducir a resultados carentes de sentido físico (valores de poblaciones conformacionales negativos o superiores a la unidad) (\*). Se puede establecer en consecuencia, ya que es común a las entradas I y V (véase Tabla XI) que para ambos diastereómeros el protón Hc resuena a campo más bajo que el Hd.

---

(\*) Aún en el caso menos desfavorable -entrada II- N<sub>5</sub> sigue saliendo negativa al combinar, de todas las maneras posibles, los intervalos de variación admitidos para los datos.

#### 4.3.4. Asignación definitiva de las configuraciones.

La elección entre las dos únicas posibilidades restantes supone en realidad la asignación de la configuración relativa a ambos carbinos. Para ello debemos comparar los valores medios de las poblaciones conformacionales calculados a partir de las energías de interacción (Tablas VIII y IX, entrada VI) con los correspondientes a las entradas I y V de la Tabla XIV, que representan las dos posibilidades de asignación configuracional.

Por lo que respecta al isómero eritro, la concordancia entre las cifras obtenidas por uno y otro método es francamente buena para la asignación correspondiente a la entrada I y francamente mala para la correspondiente a la entrada V. En cuanto al isómero treo, la concordancia no es buena en ninguno de los dos casos —más adelante se discutirá esta falta de concordancia—. Una comparación adecuada en términos numéricos se puede realizar con las sumas de las diferencias absolutas entre los valores de las poblaciones conformacionales calculados por uno y otro método, según se indica en la Tabla XV. Cuanto menor sea esa suma, mayor será la concordancia entre ambos.

Estos resultados evidencian que la concordancia máxima corresponde a la entrada I. Por consiguiente



TABLA XV

| Isómero   | E R I T R O    |                |                |                | T R E O        |                |       | Suma<br>de<br>diferencias |
|---|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-------|---------------------------|
|   | N <sub>1</sub> | N <sub>2</sub> | N <sub>4</sub> | N <sub>5</sub> | N <sub>6</sub> | N <sub>7</sub> |       |                           |
| Método<br>de<br>cálculo                                 |                |                |                |                |                |                |       |                           |
| Energías<br>de<br>interacción                           | 0,939          | 0,031          | 0,031          | 0,336          | 0,487          | 0,177          |       |                           |
| Constantes de<br>acoplamiento<br>de RMN(entra-<br>da I) | 0,871          | 0,037          | 0,072          | 0,152          | 0,318          | 0,530          | 0,841 |                           |
| Diferencias<br>absolutas                                | 0,068          | 0,026          | 0,041          | 0,184          | 0,169          | 0,353          |       |                           |
| Constantes de<br>acoplamiento de<br>RMN(entrada V)      | 0,372          | 0,098          | 0,530          | 0,111          | 0,818          | 0,072          | 1,794 |                           |
| Diferencias<br>absolutas                                | 0,567          | 0,067          | 0,499          | 0,225          | 0,331          | 0,105          |       |                           |

(véase Tabla XI) hemos asignado la configuración eritro al carbinol  $\beta$  y la configuración treo al carbinol  $\alpha$  .

#### 4.3.5. Cálculo de campos de variación.

Finalmente, tomando como base esta asignación y en función de los intervalos de variación de los datos de partida (constantes experimentales y constantes modelo "gauche") se han estudiado los campos de variación de las poblaciones conformacionales y de las constantes modelo "trans". Los resultados se indican en las Tablas XVI y XVII.

Los valores que resultan para las constantes modelo "trans" concuerdan bastante bien con los valores previstos empíricamente para ellas (Tabla X).

Por lo que respecta a las poblaciones conformacionales, en la Tabla XVIII se comparan los resultados obtenidos por este método y por el de las energías de interacción (resumen de las Tablas VIII y IX).

#### 4.3.6. Discusión de resultados.

Se aprecia ahora con mayor claridad que, para el isómero eritro, la concordancia entre los dos métodos utilizados para el cálculo de las poblaciones conforma-

TABLA XVI

| D A T O S                  |                            |                            |                            |                        |                         | PARAMETROS<br>AUXILIARES<br>ADIMENSIONALES |        | R E S U L T A D O S |                 |                        |                         |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------|-------------------------|--|--------|---------------------|-----------------|------------------------|-------------------------|
| experimentales             |                            |                            |                            | empiricos              |                         | K  | L      | N <sub>4</sub>      | N <sub>7</sub>  | J <sub>t</sub><br>(Hz) | J' <sub>t</sub><br>(Hz) |
| (Jad) <sub>E</sub><br>(Hz) | (Jac) <sub>E</sub><br>(Hz) | (Jad) <sub>T</sub><br>(Hz) | (Jac) <sub>T</sub><br>(Hz) | J <sub>g</sub><br>(Hz) | J' <sub>g</sub><br>(Hz) |  |        |                     |                 |                        |                         |
| 3,13                       | 10,08                      | 6,90                       | 6,94                       | 2,70                   | 4,50                    | 0,437                                      | 9,767  | 0,060               | 0,589           | 10,44                  | 9,82                    |
| 3,13                       | 10,08                      | 6,90                       | 6,94                       | 2,70                   | 3,10                    | 0,550                                      | 9,767  | 0,049               | 0,477           | 10,44                  | 11,49                   |
| 3,13                       | 10,08                      | 6,90                       | 6,94                       | 2,30                   | 4,50                    | 0,437                                      | 5,542  | 0,110               | 0,611           | 10,77                  | 9,82                    |
| 3,13                       | 10,08                      | 6,90                       | 6,94                       | 2,30                   | 3,10                    | 0,550                                      | 5,542  | 0,090               | 0,500           | 10,77                  | 11,50                   |
| 3,13                       | 10,08                      | 6,78                       | 7,06                       | 2,70                   | 4,50                    | 0,459                                      | 9,488  | 0,060               | 0,568           | 10,44                  | 9,88                    |
| 3,13                       | 10,08                      | 6,78                       | 7,06                       | 2,70                   | 3,10                    | 0,567                                      | 9,488  | 0,049               | 0,461           | 10,44                  | 11,54                   |
| 3,13                       | 10,08                      | 6,78                       | 7,06                       | 2,30                   | 4,50                    | 0,459                                      | 5,398  | 0,110               | 0,591           | 10,77                  | 9,87                    |
| 3,13                       | 10,08                      | 6,78                       | 7,06                       | 2,30                   | 3,10                    | 0,567                                      | 5,398  | 0,090               | 0,484           | 10,77                  | 11,55                   |
| 3,05                       | 10,16                      | 6,90                       | 6,94                       | 2,70                   | 4,50                    | 0,431                                      | 12,000 | 0,049               | 0,590           | 10,45                  | 9,81                    |
| 3,05                       | 10,16                      | 6,90                       | 6,94                       | 2,70                   | 3,10                    | 0,544                                      | 12,000 | 0,040               | 0,478           | 10,45                  | 11,47                   |
| 3,05                       | 10,16                      | 6,90                       | 6,94                       | 2,30                   | 4,50                    | 0,431                                      | 6,133  | 0,100               | 0,612           | 10,79                  | 9,82                    |
| 3,05                       | 10,16                      | 6,90                       | 6,94                       | 2,30                   | 3,10                    | 0,544                                      | 6,133  | 0,082               | 0,500           | 10,79                  | 11,49                   |
| 3,05                       | 10,16                      | 6,78                       | 7,06                       | 2,70                   | 4,50                    | 0,452                                      | 11,657 | 0,049               | 0,570           | 10,45                  | 9,86                    |
| 3,05                       | 10,16                      | 6,78                       | 7,06                       | 2,30                   | 3,10                    | 0,561                                      | 11,657 | 0,040               | 0,461           | 10,45                  | 11,54                   |
| 3,05                       | 10,16                      | 6,78                       | 7,06                       | 2,70                   | 4,50                    | 0,452                                      | 5,973  | 0,099               | 0,593           | 10,78                  | 9,85                    |
| 3,05                       | 10,16                      | 6,78                       | 7,06                       | 2,30                   | 3,10                    | 0,561                                      | 5,973  | 0,081               | 0,485           | 10,78                  | 11,54                   |
| 3,09<br>±0,04              | 10,12<br>±0,04             | 6,84<br>±0,06              | 7,00<br>±0,06              | 2,50<br>±0,50          | 3,80<br>±0,70           |  |        | 0,073<br>±0,036     | 0,536<br>±0,075 | 10,6<br>±0,2           | 10,7<br>±0,9            |

TABLA XVII

| D A T O S                  |                            |                            |                            |                          |                           | PARAMETROS<br>AUXILIARES<br>ADIMENSIONALES |       | R E S U L T A D O S |                  |                          |                           |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------|---------------------------|--|-------|---------------------|------------------|--------------------------|---------------------------|
| experimentales             |                            |                            |                            | empiricos                |                           | M  | N     | N <sub>6</sub>      | N <sub>1</sub>   | J'' <sub>t</sub><br>(Hz) | J''' <sub>t</sub><br>(Hz) |
| (Jbd) <sub>E</sub><br>(Hz) | (Jbc) <sub>E</sub><br>(Hz) | (Jbd) <sub>T</sub><br>(Hz) | (Jbc) <sub>T</sub><br>(Hz) | J'' <sub>g</sub><br>(Hz) | J''' <sub>g</sub><br>(Hz) |  |       |                     |                  |                          |                           |
| 10,64                      | 4,72                       | 6,66                       | 8,89                       | 4,00                     | 3,50                      | 1,325                                      | 0,271 | 0,308               | 0,917            | 11,29                    | 12,64                     |
| 10,64                      | 4,72                       | 6,66                       | 8,89                       | 4,00                     | 2,50                      | 1,274                                      | 0,271 | 0,273               | 0,926            | 11,29                    | 13,74                     |
| 10,64                      | 4,72                       | 6,66                       | 8,89                       | 3,00                     | 3,50                      | 1,325                                      | 0,470 | 0,380               | 0,822            | 12,19                    | 12,64                     |
| 10,64                      | 4,72                       | 6,66                       | 8,89                       | 3,00                     | 2,50                      | 1,274                                      | 0,470 | 0,341               | 0,840            | 12,19                    | 13,75                     |
| 10,64                      | 4,72                       | 6,54                       | 9,01                       | 4,00                     | 3,50                      | 1,296                                      | 0,283 | 0,292               | 0,917            | 11,29                    | 12,69                     |
| 10,64                      | 4,72                       | 6,54                       | 9,01                       | 4,00                     | 2,50                      | 1,250                                      | 0,283 | 0,259               | 0,927            | 11,28                    | 13,81                     |
| 10,64                      | 4,72                       | 6,54                       | 9,01                       | 3,00                     | 3,50                      | 1,296                                      | 0,486 | 0,365               | 0,823            | 12,18                    | 12,69                     |
| 10,64                      | 4,72                       | 6,54                       | 9,01                       | 3,00                     | 2,50                      | 1,250                                      | 0,486 | 0,327               | 0,841            | 12,18                    | 13,81                     |
| 10,56                      | 4,80                       | 6,66                       | 8,89                       | 4,00                     | 3,50                      | 1,310                                      | 0,301 | 0,307               | 0,908            | 11,28                    | 12,66                     |
| 10,56                      | 4,80                       | 6,66                       | 8,89                       | 4,00                     | 2,50                      | 1,261                                      | 0,301 | 0,272               | 0,918            | 11,28                    | 13,78                     |
| 10,56                      | 4,80                       | 6,66                       | 8,89                       | 3,00                     | 3,50                      | 1,310                                      | 0,492 | 0,379               | 0,814            | 12,18                    | 12,66                     |
| 10,56                      | 4,80                       | 6,66                       | 8,89                       | 3,00                     | 2,50                      | 1,261                                      | 0,492 | 0,340               | 0,833            | 12,18                    | 13,78                     |
| 10,56                      | 4,80                       | 6,54                       | 9,01                       | 4,00                     | 3,50                      | 1,281                                      | 0,315 | 0,291               | 0,908            | 11,27                    | 12,73                     |
| 10,56                      | 4,80                       | 6,54                       | 9,01                       | 4,00                     | 2,50                      | 1,238                                      | 0,315 | 0,258               | 0,919            | 11,27                    | 13,84                     |
| 10,56                      | 4,80                       | 6,54                       | 9,01                       | 3,00                     | 3,50                      | 1,281                                      | 0,508 | 0,364               | 0,815            | 12,16                    | 12,73                     |
| 10,56                      | 4,80                       | 6,54                       | 9,01                       | 3,00                     | 2,50                      | 1,238                                      | 0,508 | 0,326               | 0,834            | 12,16                    | 13,84                     |
| 10,60<br>± 0,04            | 4,76<br>± 0,04             | 6,60<br>± 0,06             | 8,95<br>± 0,06             | 3,50<br>± 0,50           | 3,00<br>± 0,50            |  |       | 0,319<br>± 0,061    | 0,871<br>± 0,056 | 11,7<br>± 0,5            | 13,2<br>± 0,6             |

TABLA XVIII

Poblaciones conformacionales de los isómeros del  
1,3-difenilbutanol-1.

| Isómero                           | E R I T R O     |                        |                 | T R E O                |                 |                 |
|-----------------------------------|-----------------|------------------------|-----------------|------------------------|-----------------|-----------------|
| Método de cálculo                 | N <sub>1</sub>  | N <sub>2</sub>         | N <sub>4</sub>  | N <sub>5</sub>         | N <sub>6</sub>  | N <sub>7</sub>  |
| Energías de interacción           | 0,935<br>±0,021 | 0,032<br>±0,012        | 0,032<br>±0,012 | 0,341<br>±0,012        | 0,488<br>±0,091 | 0,186<br>±0,075 |
| Constantes de acoplamiento de RMN | 0,871<br>±0,056 | 0,054<br>±0,092<br>(*) | 0,073<br>±0,036 | 0,145<br>±0,136<br>(*) | 0,319<br>±0,061 | 0,536<br>±0,075 |

(\*) En este método N<sub>2</sub> y N<sub>5</sub> se calculan por diferencia a 1 de las sumas (N<sub>1</sub>+N<sub>4</sub>) y (N<sub>6</sub>+N<sub>7</sub>) respectivamente. Ello implica que sus intervalos de variación son las sumas de los intervalos de variación de los otros dos conformeros con los que cada uno de ellos está en equilibrio. La manera en que se expresa el resultado no debe, por tanto, hacer creer que el método permite que N<sub>2</sub> tenga valores negativos. Su valor mínimo es naturalmente cero. En realidad lo que ocurre es que N<sub>1</sub> y N<sub>4</sub> no pueden poseer simultáneamente los valores máximos que este método les concede.

cionales es muy buena, pues los intervalos de variación de cada una de ellas previstos por ambos métodos solapan entre sí.

Por otra parte, las discrepancias que apare -

con en cuanto al isómero treo pueden ser fácilmente racionalizadas si examinamos los aspectos en los que la realidad puede apartarse de los modelos utilizados en ambos métodos :

a) Falta de una aditividad total de las energías de interacción.- Siguiendo los cálculos reflejados en las Tablas IV-IX, se comprueba fácilmente que ello supondría las siguientes tendencias con respecto a los valores calculados admitiendo la aditividad total: para el isómero eritro, disminución de  $N_1$ , disminución de  $N_2$  y aumento de  $N_4$ , y para el isómero treo, disminución de  $N_5$ , disminución de  $N_6$  y aumento de  $N_7$ . También cabe predecir que las desviaciones serían menos importantes para el isómero eritro que para el treo, pues en éste las diferencias entre los contenidos energéticos de los conformeros son relativamente pequeñas y en aquel, relativamente grandes. Pues bien, estas tendencias son las que se observan en los valores calculados a partir de las constantes de acoplamiento. No obstante, debe hacerse la salvedad de que según el primer método seguiría siendo  $N_6 > N_7$ , que desde luego parece lo más verosímil, mientras que el segundo predice que  $N_6 < N_7$ .

b) Desviaciones importantes de la geometría supuesta para los conformeros.- Esta eventualidad afecta a ambos métodos. Si los conformeros se apartan bastante de la geo

metría tomada como modelo, varían las energías de interacción estérica y, en consecuencia, tanto si se cumple la aditividad total de las mismas como si no, las energías libres conformacionales y la distribución de poblaciones. Por otra parte, variarán también las constantes de acoplamiento de cada conformero de manera que pueden llegar a apartarse significativamente de los valores tomados como modelo.

Ahora bien, si los conformeros se apartan de la geometría supuesta es porque haciéndolo, puede disminuir algo su contenido energético, ganando en estabilidad. Así, tenderán tanto más a apartarse de dicha geometría cuanto mayor sea su inestabilidad.

En el isómero eritro, el conformero 1 tiene un contenido energético relativamente muy bajo, y no es de esperar que se aparte de la geometría prevista; aún cuando los conformeros 2 y 4 lo hicieran, sus poblaciones podrían aumentar algo, pero seguirían siendo pequeñas y entonces las desviaciones en las constantes de acoplamiento de 2 y 4 de los valores modelo no influirían demasiado en los cálculos efectuados por el segundo método. De ahí la buena concordancia entre ambos métodos para este isómero.

En el isómero treo, las desviaciones de la geo

metría supuesta, es fácil que ocurran en los tres con  
fórmeros, todos con un contenido energético algo eleva  
do. Ello alteraría la distribución de poblaciones, pero  
cualitativamente, seguirían siendo una mezcla de tres  
confórmeros con poblaciones no muy dispares. Entonces,  
las desviaciones en las constantes de acoplamiento de  
los valores modelo si influirían significativamente en  
los cálculos efectuados por el segundo método. De ahí  
que, con los modelos utilizados, ambos métodos discre-  
pren en relación a este isómero.

#### 4.4 Estudio de otras diferencias entre los espectros de R.M.N.

Una vez efectuada la asignación de configura  
ciones relativas a los dos isómeros, trataremos ahora de  
explicar, desde un punto de vista cualitativo, otras di  
ferencias existentes entre los espectros de RMN de am  
bos carbinos; explicaciones que si bien no poseen en  
tidad suficiente como para haber basado solamente en ellas  
la asignación configuracional, si están de acuerdo con  
la propuesta en función de las constantes de acoplamien  
to vecinales. Las magnitudes a que nos referimos son  
las constantes de acoplamiento geminales ( $J_{cd}$ ).



#### 4.4.1. Constantes de acoplamiento geminales.

El valor de la constante de acoplamiento entre los protones pertenecientes a un grupo metilénico depende de diversos factores estructurales tales como el ángulo HCH, la electronegatividad de los sustituyentes unidos directamente al grupo metilénico, la de los sustituyentes unidos a los átomos de carbono adyacentes y la disposición espacial de estos últimos sustituyentes respecto al grupo metilénico. Es este último factor el que consideraremos aquí, al ser el único respecto al cual existen diferencias entre los conformeros de ambos diastereómeros.

De entre los grupos unidos a los átomos C1 y C3, solamente el -OH debe ejercer una notable influencia sobre la magnitud de la constante Jdc. Se ha señalado (40) que cuando un átomo electronegativo, X, se encuentra en posición "trans" respecto a uno de los protones del grupo metilénico, la constante de acoplamiento geminal es inferior a cuando se encuentra en posición "gauche" respecto a ambos protones (enlace C-X en el plano bisector del grupo metilénico). Como es sabido, las constantes de acoplamiento geminales en carbonos con hibridación  $sp^3$  son negativas. Un valor inferior corresponde, pues, a un valor absoluto superior.

Según esto debe cumplirse que (véase Figura 8) :

$$(Jdc)_1 = (Jdc)_2 = (Jdc)_5 = (Jdc)_6 < (Jdc)_4 = (Jdc)_7$$

Las constantes de acoplamiento experimentales vendrán dadas por las ecuaciones /41/ y /42/ :

$$(Jdc)_E = N_1(Jdc)_1 + N_2(Jdc)_2 + N_4(Jdc)_4 \quad /41/$$

$$(Jdc)_T = N_5(Jdc)_5 + N_6(Jdc)_6 + N_7(Jdc)_7 \quad /42/$$

Ahora bien, puesto que, independientemente del método de cálculo (Tabla XVIII)

$$(N_1 + N_2) > (N_5 + N_6) \quad y \quad N_4 < N_7$$

será  $(Jdc)_E < (Jdc)_T$

Los valores experimentales son:

$$(Jdc)_\beta = - 14,49 \pm 0,05 \text{ Hz}$$

$$(Jdc)_\alpha = - 13,39 \pm 0,06 \text{ Hz}$$

lo que concuerda con las asignaciones  $E = \beta$  ,  $T = \alpha$  .

#### 4.5. Parte experimental.

##### 4.5.1. Condiciones de registro:

Los espectros de RMN a 100 MHz fueron registrados en un espectrómetro de RMN de alta reducción Varian HA-100 por cortesía del Dr. U. Scheidegger de la

firma Varian AG (Zurich), que agradecemos vivamente.

Se emplean disoluciones de los carbinoles al 15 % p/v ( 0,6M) en  $\text{CDCl}_3$  mantenidas a  $0^\circ\text{C}$ , utilizando  $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ , como referencia interna.

#### 4.5.2. Interpretación de los espectros:

La parte del espectro correspondiente a los protones alifáticos es algo compleja, por lo que exponemos aquí el método seguido para su interpretación y extracción de datos.

Primeramente se realizó la asignación de las señales de resonancia a cada tipo de protones químicamente distintos en función de sus desplazamientos químicos y de su amplitud deducida de la curva integral. Estos tipos de protones se indican en la Figura 11, sobre una fórmula plana, válida para ambos diastereómeros.

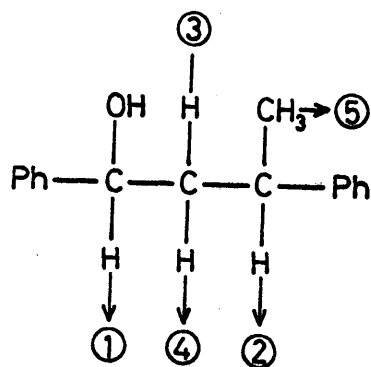


FIGURA 11 .

La numeración es correlativa al orden en que aparecen sus señales de resonancia de campo más bajo a campo más alto (\*). La señal de resonancia del protón del grupo hidroxilo solapaba parcialmente con alguna de las líneas de la señal del protón 3, pero ello no supuso mayor obstáculo para el análisis completo de ésta.

A continuación se procedió a identificar los acoplamientos entre los distintos tipos de protones.

Se midieron con la máxima precisión las frecuencias de las líneas de la señal 1. Utilizando la aproximación de primer orden, se dedujo de ellas el desplazamiento químico,  $\delta_1$ , y los desdoblamientos  $S_{13}$  y  $S_{14}$ . Un tratamiento análogo de la señal 5, condujo a  $\delta_5$  y  $S_{52}$ .

Para analizar la señal 2, se hicieron varios tanteos con diversas parejas de desdoblamientos  $S_{23}$  y  $S_{24}$  que junto con  $S_{25} = S_{52}$  condujeran a un diagrama gráfico lo más parecido posible a dicha señal. Este dia

---

(\*) Acerca de la identificación estereoquímica de los protones 3 y 4 en ambos diastereómeros, véase la Sección 4.3.3.

grama gráfico permitió la identificación en el espectro de la mayoría de las líneas previstas en él, cuya frecuencia se midió entonces con la máxima precisión; utilizando una aproximación de primer orden, se dedujo entonces el desplazamiento químico  $\delta_2$  y se refinaron los valores  $S_{23}$  y  $S_{24}$ .

Para analizar el conjunto de las señales 3 y 4, se ensayaron diversas parejas de  $S_{34}$  y  $J_{34}$  que, tratadas con un sistema AB independiente, y sometidas luego a los desdoblamientos  $S_{31} = S_{13}$ ,  $S_{32} = S_{23}$ ,  $S_{41} = S_{14}$ ,  $S_{24} = S_{42}$  condujesen a un diagrama gráfico lo más parecido posible al observado por dichas señales. Esto permitió la identificación en el espectro de la mayoría de las líneas previstas, cuya frecuencia se midió con la máxima precisión; utilizando la aproximación de primer orden, se refinaron entonces los valores  $S_{31}$ ,  $S_{32}$ ,  $S_{41}$  y  $S_{42}$ ; y, descontándolos gráficamente, se trataron las líneas resultantes como un sistema AB, independiente, del que se obtuvieron  $\delta_3$ ,  $\delta_4$  y  $J_{34}$ .

Los resultados obtenidos en las aproximaciones anteriores mostraron que únicamente podía considerarse como definitiva la aproximación de primer orden para el sistema de protones 2 y 5 ( $\delta_{25} / J_{25} > 20$  para ambos diastereómeros). Para obtener los desplazamientos

químicos y constantes de acoplamiento verdaderos correspondientes al sistema de protones 1 , 2 , 3 y 4 pareció conveniente, dado su complejidad, efectuar el necesario tratamiento matemático utilizando un ordenador electrónico.

Con el fin de simplificar el problema evitando tratar en el ordenador el sistema 2 , 5 , se representaron a escala las líneas medidas para la señal 2 y se descontaron gráficamente los acoplamientos  $J_{25}$ , deduciendo el cuadruplete que debía corresponder a la señal 2 sometida únicamente a los acoplamientos  $J_{23}$  y  $J_{24}$ . Sobre el diagrama se midieron la frecuencia de estas líneas.

Finalmente se realizó el análisis completo del sistema 1 , 2 , 3 , 4 utilizando los programas NMRIT y NMREN para un sistema de tipo ABCD en un ordenador IBM 70% del Centro de Cálculo de la Universidad de Madrid. Como datos se introdujeron las frecuencias de todas las líneas identificadas en el espectro correspondiente a los protones 1 (medidas directamente), 2 (medidas tras desacoplar con 5 , 3 y 4 (medidas directamente), y como parámetros de prueba los desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento (tomados como desdoblamientos) deducidos de las aproximaciones anteriores.

TABLA XIX

Espectro de RMN del 1,3-difenilbutanol-1, isómero α.

| Desplazamiento químico * (ppm)         | Multiplicidad                          | Número de protones | Asignación                  | Constantes de acoplamiento (Hz)  |
|--|--|--------------------|-----------------------------|--|
| 2,688<br>(2,726)<br>(2,758)<br>(2,780) | Señal principal<br>Señales secundarias | 10                 | Protones aromáticos<br>2 Ph |  |
| 5,519                                  | Triplete (aparente)                    | 1                  | 1                           | J <sub>13</sub> = 7,00 (**)<br>J <sub>14</sub> = 6,84 (**)                                 |
| 7,392                                  | Multiplete complejo                    | 1                  | 2                           | J <sub>25</sub> = 6,7 (***)<br>J <sub>23</sub> = 8,95 (**)<br>J <sub>24</sub> = 6,60 (**)  |
| 7,830                                  | Multiplete complejo                    | 1                  | 3                           | J <sub>31</sub> = 7,00 (**)<br>J <sub>32</sub> = 8,95 (**)<br>J <sub>34</sub> = 13,39 (**) |
| 7,914                                  | Singlete                               | 1                  | OH                          |  |
| 8,091                                  | Multiplete complejo                    | 1                  | 4                           | J <sub>41</sub> = 6,84 (**)<br>J <sub>42</sub> = 6,60 (**)<br>J <sub>43</sub> = 13,39 (**) |
| 8,776                                  | Doblete                                | 3                  | 5                           | J <sub>52</sub> = 6,8 (***)  |

(\*) ± 0,002 ppm      (\*\*) ± 0,06 Hz      (\*\*\*) ± 0,2 Hz

TABLA XX

Espectro de RMN del 1,3-difenilbutanol-1, isómero  $\beta$ .

| Desplazamiento químico * (ppm) | Multiplicidad       | Número de protones | Asignación                  | Constantes de acoplamiento (Hz)   |
|--------------------------------|---------------------|--------------------|-----------------------------|---|
| 2,735 (*)                      | Singlete            | 10                 | Protones aromáticos<br>2 Ph |   |
| 5,676                          | Doble doblete       | 1                  | 1                           | J <sub>13</sub> = 10,12 (**)<br>J <sub>14</sub> = 3,09 (**)                                   |
| 6,984                          | Multilete complejo  | 1                  | 2                           | J <sub>25</sub> = 7,1 (***)<br>J <sub>23</sub> = 4,76 (**)<br>J <sub>24</sub> = 10,60 (**)    |
| 7,830                          | Singlete            | 1                  | OH                          |   |
| 7,993                          | Multiplete complejo | 1                  | 3                           | J <sub>31</sub> = 10,12 (**)<br>J <sub>32</sub> = 4,76 (**)<br>J <sub>34</sub> = -14,49 (***) |
| 8,143                          | Multiplete complejo | 1                  | 4                           | J <sub>41</sub> = 3,09 (**)<br>J <sub>42</sub> = 10,60 (**)<br>J <sub>43</sub> = -14,49 (**)  |
| 8,755                          | Doblete             | 3                  | 5                           | J <sub>52</sub> = 6,9 (**)  |

(\*)  $\pm 0,002$  ppm      (\*\*)  $\pm 0,04$  Hz      (\*\*\*)  $\pm 0,2$  Hz



#### 4.5.3. Resultados.

El error experimental en la medida de las frecuencias de las líneas se estima en  $\pm 0,2$  Hz. Para el isómero  $\beta$ , la desviación máxima entre frecuencias observadas y calculadas fué de  $0,20$  Hz y la desviación media  $0,13$  Hz. Para el isómero  $\alpha$ , dichos valores fueron  $0,18$  Hz y  $0,08$  Hz respectivamente.

En las Tablas XIX y XX se resumen las características de ambos espectros.

### 5. ANALISIS CONFORMACIONAL Y PROPIEDADES FISICAS

Creemos que puede resultar interesante utilizar los resultados de los análisis conformacionales precedentes para dar una somera interpretación de las diferencias que en algunas propiedades físicas presentan ambos diastereómeros. Las propiedades a que nos referimos son el punto de fusión, el punto de ebullición y el tiempo de retención en C.G.L. sobre una columna polar.

#### 5.1. Puntos de fusión.

Se ha constatado que, la mayoría de las veces, las moléculas cristalizan en una sola conformación, generalmente la más estable (1, pág. 19). Si esto sucede

en el caso de los dos diastereómeros del 1,3-difenilbutanol-1, a igualdad de estabilidad de sus redes cristalinas, tendrá mayor facilidad de cristalización el isómero eritro que es ya casi conformacionalmente homogéneo, mientras que en el treo, el conformero en el que habría de cristalizar se encontrará como "disuelto" por los otros dos y tendrá por tanto un punto de fusión inferior.

En cuanto a las redes cristalinas es sabido que, en igualdad de otros factores estructurales, la energía reticular depende en gran medida de las propiedades de simetría de las moléculas, ya que a su vez de éstas depende su empaquetamiento en la red. En el caso que nos ocupa, todos los conformeros carecen de elementos de simetría, pero a efectos del empaquetamiento podemos considerar los grupos -OH y -Me como equivalentes por tener un volumen parecido. Puesto que los grupos -Ph son los más voluminosos, un conformero será tanto más empaquetable cuanto más simétrica sea la colocación de éstos. Ello sucede para los conformeros 1 y 5 (véase Figura 8) que poseen los enlaces Ph-C-C-C-Ph en un mismo plano. Resulta entonces que para el isómero eritro, el conformero más empaquetable coincide con el de menor contenido energético. Por el contrario, en el isómero treo, el conformero más empaquetable es quizá el de mayor contenido energético. En definitiva, la red cristalina del eritro será más es-

table -y por tanto su punto de fusión más alto- que la del treo.

El carbinol  $\beta$  (eritro), que solidificó espontáneamente, tiene un punto de fusión de 35-62°C. El carbinol  $\alpha$  (treo) permanece líquido por debajo de esa temperatura; no es, por otra parte, previsible que al estado de líquido puro cristalice pues a temperatura ambiente es ya muy viscoso, y por debajo de 0°C permanece en estado vítreo. (\*)

## 5.2. Puntos de ebullición.

Creemos que a este respecto la discusión debe centrarse acerca de la mayor o menor facilidad de los confórmers para asociarse intermolecularmente. Las asociaciones pueden ser de dos tipos OH .... OH y OH .... H, siendo las primeras las más importantes; pero en cualquier caso, se producirán con tanta mayor facilidad cuanto menor sea el impedimento estérico del grupo -OH.

Evidentemente, la posición menos impedida es,

---

(\*) Hemos hecho algunos intentos de cristalizarlo de disoluciones a diversas concentraciones en  $\text{CCl}_4$  y  $\text{CHCl}_3$ , enfriándolas hasta -60°C sin resultados positivos.

con mucho, la que presenta en los confórmeros 4 y 7; después la que presenta en los confórmeros 1 y 6, y final-

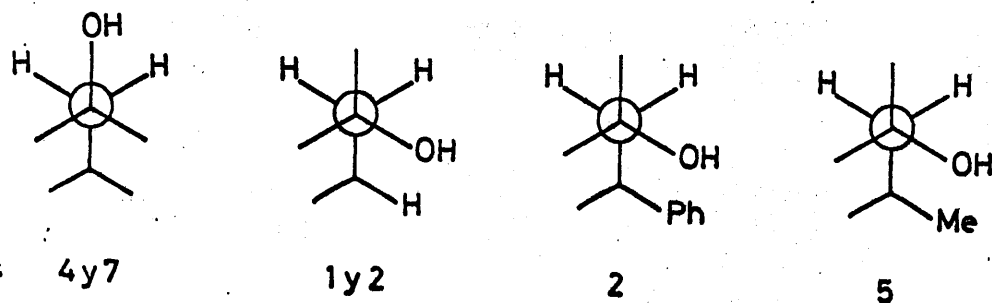


FIGURA 12.

mente la de los confórmeros 2 y 5 (véase Figura 12). La facilidad de asociación intermolecular podría estimarse así, para los distintos confórmeros :

$$4 \approx 7 \gg 1 \approx 6 > 2 \approx 5$$

Las distribuciones de poblaciones conformacionales se han determinado a una temperatura muy inferior a la de los puntos de ebullición de ambos isómeros. Un aumento de la temperatura tenderá lógicamente a aumentar las poblaciones relativas de los confórmeros menos estables y a disminuir las de los más estables. No obstante, a 150°C se siguen manteniendo las mismas diferencias cualitativas entre las poblaciones de uno y otro isómero, de manera que  $N_7 > N_4$ . En definitiva, parece que las asociaciones intermoleculares se deben producir con

mayor facilidad en el isómero treo que en el eritro, y consecuentemente, aquel debe tener un punto de ebullición mayor. Los resultados experimentales son:

Carbinol (treo), p.e. 146°C (0,90 Torr)

Carbinol (eritro), p.e. 143°C (0,95 Torr) (\*)

5.3. Tiempos relativos de retención en cromatografía gas-líquido sobre columna polar.

En el estudio del comportamiento cromatográfico sobre columnas polares de parejas de alcoholes diastereómeros con un centro de asimetría en posición contigua a la del carbono hidroxílico se ha puesto de manifiesto (41) que, cuando no existen posibilidades de asociación intramolecular, el isómero más retenido es aquel que posee el grupo hidroxilo menos impedido, ya que así puede asociarse con mayor facilidad a la fase estacionaria. Es verosímil que esta regla sea aplicable, con carácter general, a todas las parejas de carbinos diastereómeros.

En el caso que nos ocupa los conformeros pro-

---

(\*) Aunque las temperaturas no están corregidas, se midieron el mismo día con el mismo termómetro y el vacío con el mismo vacuómetro.

dominantes en ambos diastereómeros -1 y (probablemente) 6- tienen un grado de impedimento para el grupo hidroxilo similar; pero si la asociación se efectúa preferentemente a través de los conformeros en los que el OH está muy poco impedido -4 y 7- es claro que se asociará más fácilmente el treo ( $\alpha$ ) que el eritro ( $\beta$ ), ya que  $N_7 > N_4$ . La razón de tiempos de retención encontrada experimentalmente es  $t_\alpha / t_\beta = 1.11$ . (\*)

Creemos necesario sugerir esta explicación por que durante el curso de nuestros trabajos Jacques y col. (42) han publicado un artículo en el que, entre otros estudios, utilizan el comportamiento cromatográfico de parejas de alcoholes diastereómeros, como método de asignación de configuraciones relativas, por comparación con el de otras parejas cuya stereoquímica determinan de manera inequívoca por procedimientos independientes (de terminación de la configuración absoluta de los dos centros asimétricos en diastereómeros ópticamente activos). Entre las parejas de alcoholes que por su simple comportamiento cromatográfico les asignan la configuración se encuentra la del 1,3-difenilbutanol-1, llegando a la asignación opuesta a la que proponemos nosotros. Vamos a ver

---

(\*) Véase sección valoración.

a continuación que las analogías en la serie de alcoholes estudiada por Jacques y col. son más aparentes que reales y que la asignación de configuraciones en función de un comportamiento cromatográfico no debe realizarse seriamente sin un análisis conformacional previo en cada caso.

La serie de alcoholes estudiada por Jacques y col. posee como fórmula general  $A-CHOH-CR_2-CHMG$ , en donde R puede ser H ó Me. ( \* ) Para ellos define dos tipos arbitrarios de configuración, A y B, que se representan en la Figura 13 mediante los conformeros que supone privilegiados en todos los casos:

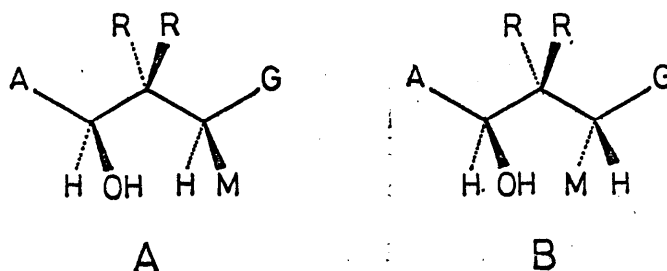


FIGURA 13 .

---

( \* ) También se estudian casos en los que  $R=Ph$ , pero desde el punto de vista cromatográfico son considerados como serie aparte, debido a la posibilidad de formación de asociaciones intramoleculares.

En todos los casos estudiados de parejas de configuración conocida encuentran que el diastereómero de configuración de tipo B tiene un tiempo de retención mayor que el de tipo A. Admiten que esta regla es válida para toda la serie y proponen como explicación que en los conformeros que ellos suponen privilegiados (Figura 13) el isómero B tiene el grupo OH menos impedido (y por tanto mayor facilidad de asociación) que el A.

A efectos de la discusión que vamos a realizar es necesario definir los tipos de conformeros que un análisis conformational previo (análogo al realizado en la Sección 2.2) demuestra ser, con carácter general para toda la serie, los más significativos. Estos tipos de conformeros se indican en la Figura 14.

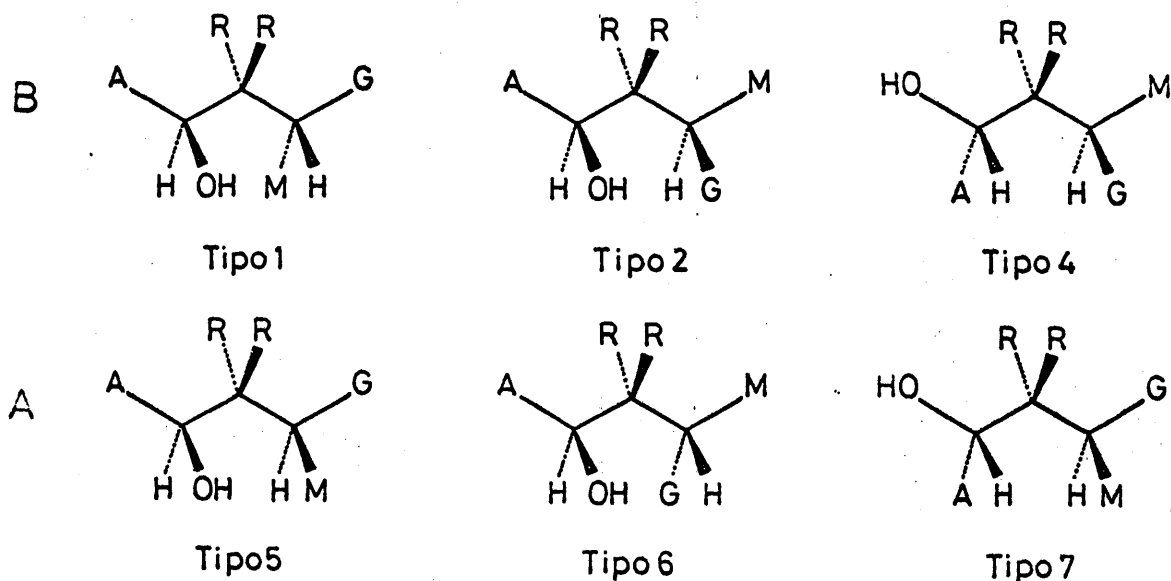


FIGURA 14 .



Pues bien, entendemos que los supuestos en los que se deben basar las analogías que Jacques y col. admiten para la serie de alcoholes por ellos estudiada, fallan en los siguientes puntos:

a) Los casos en que  $R \equiv H$  y  $R \equiv Me$  constituyen en realidad dos series independientes pues de una a otra varían drásticamente las distribuciones de poblaciones conformacionales (debido a la importancia de las interacciones sesgadas A-R, G-R y M-R cuando  $R \equiv Me$ ) y la facilidad de asociación de los conformeros de los tipos 4 y 7 (Figura 14).

b) Dentro de la serie  $R \equiv H$ , si bien la facilidad de asociación de cada tipo de conformero se mantiene aproximadamente constante, la distribución de poblaciones conformacionales varía notablemente según la naturaleza de A, G y M, por lo que a priori no puede postularse que en cualquier caso las parejas de diastereómeros se comportarán de la misma manera.

c) Dentro de la serie  $R \equiv H$ , no es cierto que el conformero que admiten como privilegiado para la configuración de tipo A lo sea, sino que más bien debe ser el menos poblado.

Por consiguiente, se revela como necesario in

interpretar a la luz de estas consideraciones los resultados que encuentran Jacques y col. para las dos únicas parejas de configuración establecida independientemente que a priori tienen cierta similitud con la del 1,3-difenilbutanol-1 (\*). Los casos a que nos referimos son los siguientes:

Caso I :  $R=H$ ,  $A=Bu^t$ ,  $G=Ph$ ,  $M=Et$  (2,2-Dimetil-5-fenilheptanol-3)

Caso II :  $R=H$ ,  $A=Me$ ,  $G=Ph$ ,  $M=Et$  (4-fenilhexanol-3)

Caso III:  $R=H$ ,  $A=Ph$ ,  $G=Ph$ ,  $M=Me$  (1,3-difenilbutanol-1)

Caso I.- Para los isómeros de este compuesto, los únicos conformeros significativos deben ser los de los tipos 1,2,5 y 6. También es fácil de preveer que  $(N_1-N_2) > (N_6-N_5)$ . Como los de los tipos 1 y 6 son los más fácilmente asociables, el isómero de configuración B debe retenerse más que el A, y ésto es lo observado.

Casos II y III.- Aquí la discusión es más compleja y no puede llegarse a resultados concretos solo desde el punto de vista cualitativo. Para ambos compuestos los conformeros que se asocian más fácilmente con la fase estacionaria son los de los tipos 4 y 7, luego los de los tipos 1 y 6, y los de menor facilidad de asociación los de los tipos 2 y 5. Si representamos por fi la facilidad de

---

(\*) Se descartan los casos en que  $G$  = ciclohexilo.

asociación de cada conformero, será :

$$f_4 = f_7 > f_1 = f_6 > f_2 = f_5$$

La facilidad de asociación de cada diastereómero vendrá dada por :

$$f_B = N_1 f_1 + N_2 f_2 + N_4 f_4 \dots\dots\dots /43/$$

$$f_A = N_5 f_5 + N_6 f_6 + N_7 f_7 \dots\dots\dots /44/$$

El que sea  $f_B > f_A$  (lo que corresponde al caso II) ó  $f_B < f_A$  (lo que corresponde al caso III para la asignación de configuraciones que nosotros hemos propuesto) depende tanto de los valores concretos de  $f_1, f_2$  y  $f_4$ , como de las diferencias  $(N_1 - N_6)$ ,  $(N_2 - N_5)$  y  $(N_4 - N_7)$  para cada pareja de diastereómeros, y ambos hechos son perfectamente compatibles con valores lógicos de todas las variables implicadas.

# ESPECTROS I.R. DE TREO Y ERITRO - 1,3- DIFENILBUTANOL - 1

Como parte del estudio estructural de ambos diastereómeros hemos examinado la zona del espectro I.R. correspondiente a la vibración de tensión O-H( $\nu_{O-H}$ ), con el fin de apreciar si existían o no asociaciones intramoleculares por enlace de hidrógeno entre el grupo OH y el anillo bencénico en posición 3 (enlace OH .....  $\pi$ ), que,

de tener lugar, alterarían los supuestos sobre los que hemos basado el análisis conformacional de ambos carbinos.

También, y a título meramente informativo, incluimos en esta Sección las diferencias más notables existentes entre los espectros I.R. de ambos isómeros.

#### 6.1 Vibración de tensión O-H.

##### 6.1.1. Resultados.

Se ha examinado la zona comprendida entre 3.700 y 3.490  $\text{cm}^{-1}$  utilizando disoluciones de los carbinos en  $\text{CCl}_4$  de dilución creciente para asegurar la no existencia de asociaciones intermoleculares. En las Figuras 15 y 16 se indican la forma de las bandas a una concentración aproximada de  $6,5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ , en la zona en que se aprecia absorción.

Los resultados numéricos precisos se indican en las Tablas XXI y XXII.

##### 6.1.2. Discusión.

Las frecuencias observadas para los máximos corresponden a las típicas a que absorben los alcoholes aromáticos primarios y secundarios (1-fenilalcanoles).

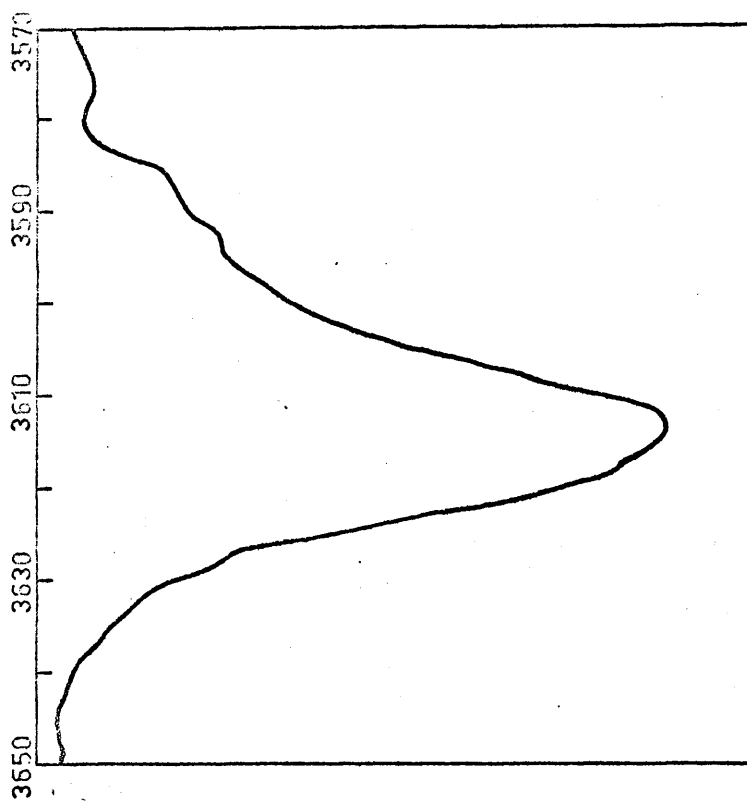


FIGURA 15.

Espectro IR entre 3650 y 3570  $\text{cm}^{-1}$  de  $\alpha$ -1,3-difenilbutanol-1 en  $\text{CCl}_4$ , conc.  $6,3 \times 10^{-3} \text{ M}$ , célula de 10 mm.

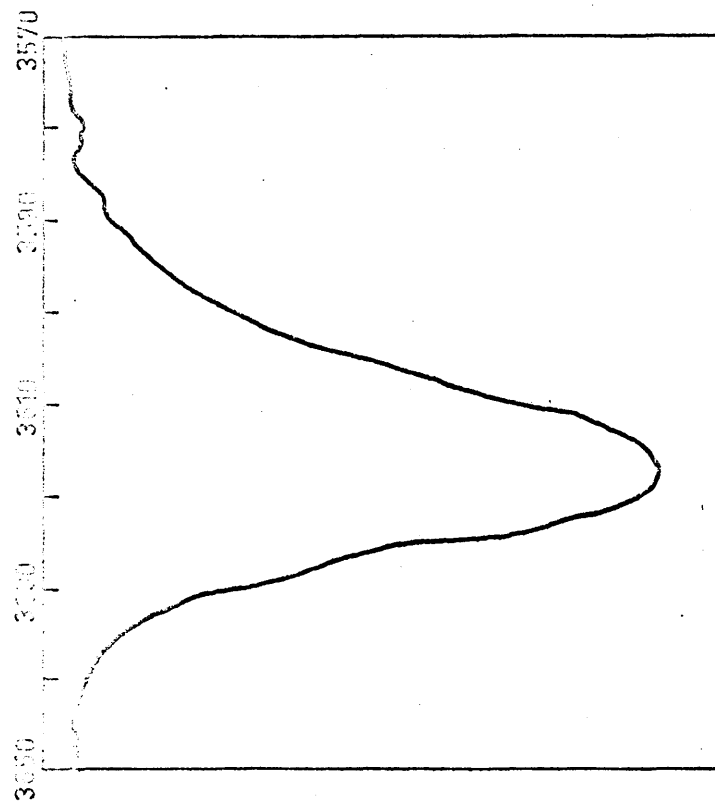


FIGURA 16.

Espectro IR entre 3650 y 3570  $\text{cm}^{-1}$  de 1,3-difenilbutanol-1 en  $\text{CCl}_4$ , conc.  $6,8 \times 10^{-3} \text{ M}$ , célula de 10 mm.

TABLA XXI

Vibración de tensión O-H del

$\alpha$ -1,3-difenilbutanol-1(treo).

| Concentración<br>(mol/l.) | Espesor de<br>cédula<br>(mm) | Número de ondas,<br>del máximo<br>( $\text{cm}^{-1}$ ) |
|---------------------------|------------------------------|--|
| 7,1. $10^{-1}$            | 0,105                        | 3613,0 $\pm$ 0,5                                       |
| 8,7. $10^{-2}$            | 0,510                        | 3613,8 $\pm$ 0,5                                       |
| 6,3. $10^{-3}$            | 10,0                         | 3613,6 $\pm$ 0,5                                       |

TABLA XXII

Vibración de tensión O-H del

$\beta$ -1,3-difenilbutanol-1(eritro).

| Concentración<br>(mol/l) | Espesor de<br>cédula<br>(mm) | Número de ondas,<br>del máximo<br>( $\text{cm}^{-1}$ ) |
|--------------------------|------------------------------|--|
| 5,9. $10^{-1}$           | 0,105                        | 3616,8 $\pm$ 0,5                                       |
| 6,4. $10^{-2}$           | 0,510                        | 3617,6 $\pm$ 0,5                                       |
| 6,8. $10^{-3}$           | 10,0                         | 3617,6 $\pm$ 0,5                                       |

Compárense con los valores encontrados para el alcohol bencílico ( $3617\text{ cm}^{-1}$ ) y el 1-feniletanol ( $3616\text{ cm}^{-1}$ ) respectivamente, por Oki e Iwamura (43) y que estos autores atribuyen a la absorción correspondiente a la vibración de tensión del grupo OH asociado intramolecularmente con las nubes  $\pi$  del sextete aromático. Por nuestra parte hemos atribuido las frecuencias observadas para ambos diastereómeros a la vibración del OH asociado con el fenilo unido al C1 y no con el fenilo unido al C3 teniendo en cuenta las siguientes consideraciones:

En los 1-fenilalcanoles (43) la banda correspondiente a la vibración de OH ....  $\pi$  (máximo absoluto alrededor de  $3616\text{ cm}^{-1}$ ) es más intensa que la banda correspondiente a la vibración del O-H libre (máximo secundario u hombro a  $3.636\text{ cm}^{-1}$  en el alcohol bencílico y alrededor de  $3627\text{ cm}^{-1}$  en los secundarios).

Por el contrario en los 3-arilpropanoles sencillos (44), la existencia de una banda correspondiente a la vibración de la asociación OH ....  $\pi$  sólo se ha podido poner de manifiesto cuando sobre el anillo aromático están sustituidos grupos dadores de electrones (Ar = p-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- , p-H<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-) y aún así su intensidad no es grande, y su frecuencia de absorción es más baja ( $3598\text{ cm}^{-1}$  en el 3-p-tolilpropanol-1 y  $3590\text{ cm}^{-1}$  en

el 3-p-aminofenilpropanol-1). En cambio, no se ha podido poner de manifiesto para el 3-fenilpropanol-1 (\*) ni para el 3-p-clorofenilpropanol-1.

Al parecer la formación de la asociación OH... $\pi$  con un arilo en posición 3 arrastra un cambio desfavorable en la entropía de manera que sólo se observa con poca intensidad cuando, por tener el anillo aromático mayor densidad electrónica puede dar origen a asociaciones suficientemente fuertes (cambio entálpico más favorable) como para que la vibración de tensión (OH... $\pi$ ) absorba luego a las frecuencias tan bajas citadas.

Por lo que respecta a alcoholes más complicados, Felkin y col. (41) tampoco han encontrado asociación OH... $\pi$  en ninguno de los diastereómeros del 4-fenil-3-metilbutanol-2, mientras que Billeri y Macchia (45), atribuyen a dicha asociación un pequeño máximo de absorción secundario encontrado a  $3605\text{ cm}^{-1}$  en el estudio del treo-3-fenil-2-metilbutanol-1 (el máximo absoluto de absorción ocurre a  $3642\text{ cm}^{-1}$ , frecuencia típica pa

---

(\*) La falta de asociación OH... $\pi$  en el 3-fenilpropanol-1 ha sido puesta en evidencia en otras ocasiones (45,46,47).



ra alcoholes primarios). Por su parte, el correspondiente isómero eritro, sólo presenta un ligero hombro alrededor de  $3600\text{ cm}^{-1}$ . Estos autores aducen como explicación que en dicho isómero (treo) la conformación alrededor del enlace C2-C3 que puede dar origen a un enlace de hidrógeno intramolecular  $\text{OH} \cdots \pi$  es con mucho la más estable, cosa que no ocurre en el 3-fenilpropanol. Por otra parte añadimos que eso debe contribuir a que el cambio de entropía en la formación de la asociación no sea tan desfavorable, lo que a su vez permite que la asociación se observe a frecuencias algo más altas que en los casos citados anteriormente.

En resumen, vemos que la asociación intramolecular entre el grupo OH y un grupo arilo separados por una cadena alifática de tres carbonos, se forma con gran dificultad y por tanto en poca extensión; consecuentemente cuando es apreciable en espectrometría I.R. aparece como un máximo secundario y a frecuencias relativamente bajas (dentro de la zona general de absorción de las asociaciones  $\text{OH} \cdots \pi$ ).

Sin embargo, la asociación entre el OH y un fenilo unidos al mismo carbono presenta el máximo absoluto de absorción en los alcoholes en que se da esta particularidad estructural, y dicho máximo se encuentra a

frecuencias relativamente altas (dentro de la zona general de absorción de las asociaciones OH ....  $\pi$  ).

En nuestro caso, parece pues que para ambos isómeros el máximo bien definido observado corresponde a la vibración de la asociación OH ....  $\pi$  con el fenilo unido al C1.

No obstante, también se ha considerado la posibilidad de que de las dos frecuencias observadas, correspondiese la mayor a una asociación con el fenilo en 1 y la menor a una asociación con el fenilo en 3 siendo esta la causa de la diferencia encontrada entre ambos isómeros. Esta explicación también se ha descartado por los siguientes motivos :

Está bien establecido (48, Capítulo 6) que la diferencia en la frecuencia de la vibración fundamental entre un OH libre y un OH asociado se puede usar como una medida de la fortaleza del enlace de hidrógeno formado, siendo la equivalencia de unas  $35 \text{ cm}^{-1}/\text{Kcal}$ . También es posible utilizar la ecuación /45/ :

$$\frac{\delta D}{D} = \frac{\delta \nu_0}{\nu_0} \quad /45/$$

en la que  $\delta D$  , energía de asociación y D, energía de disociación del enlace O-H, pues aunque deducida para las

asociaciones  $\text{-OH} \dots \text{O} =$  (49, Págs. 469 - 486) parece tener un carácter general, ya que la razón de la disminución de la frecuencia está en el debilitamiento del enlace  $\text{O-H}$  debido a la asociación. Puesto que  $D=110 \text{ Kcal/mol}$  y  $\nu_0$  se puede tomar como  $3640 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$ , el resultado a que conduce esta aproximación es muy parecido al de la anterior:

$$\frac{\delta \nu_0}{\delta D} = 33 \text{ cm}^{-1}/\text{Kcal}$$

Si se supone que las dos frecuencias observadas corresponden a asociaciones  $\text{OH} \dots \pi$ , una con el fenilo en 1 y otra con el fenilo en 3, la diferencia entre ellas debería equivaler a la diferencia entre sus respectivas energías de asociación. Como la diferencia encontrada entre los máximos de uno y otro isómero es de  $4 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ , ésto equivaldría a una diferencia de  $0,12 \pm 0,03 \text{ Kcal/mol}$  entre uno y otro tipo de asociación. Ahora bien, la asociación  $\text{OH} \dots \pi$  con el fenilo en 1 puede formarse a partir de cualquiera de los confórmers indicados en las Figuras 5,6 y 8 (en realidad es una propiedad inherente a la estructura  $\text{Ph-C-OH}$ ), mientras que la asociación con el fenilo en 3 requiere una conformación alrededor de los enlaces  $\text{C1-C2}$  y  $\text{C2-C3}$  determinada. La diferencia energética antes citada es tan pequeña que no altera apreciablemente los supuestos en

que hemos basado el análisis conformacional ni los resultados del mismo. (Secciones 2.2 y 2.3; 3.2,3.3 y 3.4).

Ahora bien si las poblaciones conformacionales no han de ser modificadas sustancialmente, entonces tampoco cabe atribuir ninguna de las frecuencias de los máximos de absorción a la asociación  $\text{OH} \cdots \pi$  con el fenilo en 3, ya que ambos isómeros seguirían constituidos en más de un 97% por conformeros en los que es imposible que tal asociación se forme.

La diferencia observada entre las frecuencias de los máximos de absorción de ambos diastereómeros más bien debe tener origen en una distinta distribución de las poblaciones de rotámeros alrededor del enlace C-O. Las tres conformaciones fundamentales se muestran en la Figura 17.

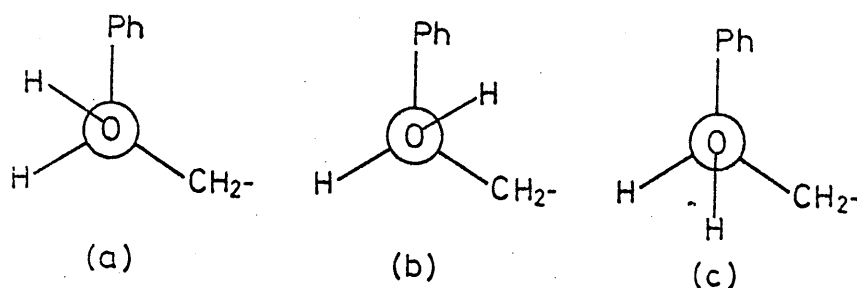


FIGURA 17.

Los rotámeros del tipo (C) en la que no exis-

te asociación OH .... $\pi$  deben de originar un máximo de absorción en la zona  $3627 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ , según Oki e Iwamura (43) De hecho, en ambos isómeros, se aprecia un hombro centrado sobre  $3628 \text{ cm}^{-1}$ .

En los rotámeros tipo (a) y (b), aún dándose en ambos la asociación OH .... $\pi$ , pueden originar absorciones a frecuencias algo diferentes, debido a la diferencia en el impedimento estérico. Oki e Iwamura (43) señalan para los rotámeros del tipo (a), el intervalo  $3616-3619 \text{ cm}^{-1}$  y diferencias de  $5-10 \text{ cm}^{-1}$  entre rotámeros de otros tipos que se distinguen entre si como los tipos (a) y (b), correspondiendo las frecuencias menores a los más impedidos. El que los rotámeros de tipo (a) y (b) esten distintamente poblados en uno y otro isómero, proviene a su vez de la distinta distribución de poblaciones conformacionales alrededor de los enlaces C1 - C2 y C2 - C3.

Aunque en el campo de la espectrometría I.R. la absorción debida a cada rotámero se registra independientemente de las de los demás (nunca promediadas), en la práctica, si varias bandas tienen sus máximos muy próximos se produce un solapamiento mecánico entre ellas, y de hecho la frecuencia observada para el máximo real, puede variar ligeramente, dependiendo de la intensidad re-

lativa de las bandas que solapan.

## 6.2. Otras diferencias en sus espectros I.R.

Damos a continuación en la TABLA XXIII las frecuencias de absorción de las principales bandas que presentan ambos isómeros, incluyendo aquellas que, sin ser demasiado intensas, puedan servir para diferenciarlos.

TABLA XXIII

Frecuencias de los máximos de absorción I.R. de  $\alpha$ -  
y  $\beta$ -1,3-difenilbutanol-1.

| Isómero $\alpha$<br>(TSEO) | Isómero $\beta$<br>(ERITRO) | Isómero $\alpha$<br>(TSEO) | Isómero $\beta$<br>(ERITRO) | Isómero $\alpha$<br>(TSEO) | Isómero $\beta$<br>(ERITRO) |
|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| 3538 $\pm$ 2               | 3538 $\pm$ 2                | 1580                       | 1578                        | 1030                       | 1024                        |
| 3355 $\pm$ 2               | 3355 $\pm$ 2                | 1490                       | 1490                        | 1015                       | 1017                        |
| 3098 $\pm$ 2               | 3098 $\pm$ 2                | 1450                       | 1450                        | 1000                       | 996                         |
| 3086 $\pm$ 2               | 3086 $\pm$ 2                |                            | 1428                        | 979                        |                             |
| 3054 $\pm$ 2               | 3052 $\pm$ 2                | 1373                       | 1373                        |                            | 962                         |
| 3020 $\pm$ 2               | 3020 $\pm$ 2                |                            | 1357                        | 937                        |                             |
| 2996 $\pm$ 2               | 2996 $\pm$ 2                | 1330                       | 1326                        | 908                        | 905                         |
| 2952 $\pm$ 2               | 2950 $\pm$ 2                | 1286                       | 1280                        | 861                        | 861                         |
| 2920 $\pm$ 2               | 2920 $\pm$ 2                | 1252                       |                             | 840                        | 840                         |
| 2862 $\pm$ 2               | 2862 $\pm$ 2                | 1222                       |                             | 830                        |                             |
| 1942 $\pm$ 1               | 1942 $\pm$ 1                | 1200                       | 1200                        |                            | 820                         |
| 1875                       | 1870                        | 1180                       | 1178                        |                            | 784                         |
| 1805                       | 1805                        | 1154                       | 1150                        | 762                        | 762                         |
| 1747                       | 1746                        | 1105 $\pm$ 1               | 1104 $\pm$                  | 744                        | 740                         |
| 1670                       | 1667                        |                            | 1065                        | 700                        | 700                         |
| 1600                       | 1598                        | 1050                       |                             |                            |                             |

### 6.3 Parte experimental .

Los espectros en la zona  $3700 - 3540 \text{ cm}^{-1}$  se han registrado utilizando un espectrofotómetro "Perkin-Elmer", Mod. 621, con las muestras disueltas en  $\text{CCl}_4$ , en células de espesor adecuado (véase Tablas XXI y XXII), compensadas con células de igual espesor con disolvente puro. El  $\text{CCl}_4$  se purificó previamente mediante el procedimiento descrito en (50) y antes de ser utilizado se comprobó su total transparencia en la zona estudiada.

Los espectros generales abarcando toda la zona  $4000 - 625 \text{ cm}^{-1}$ , se registraron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer, Mod. 257, utilizando como muestra películas de los carbinos líquidos entre ventanas de cloruro sódico.

# B I B L I O G R A F I A

## PARTE II

1. E.L.ELIEL, N.L. ALLINGER, S.J. ANGYAL, and G.A. MORRISON, "Conformational Analysis". Interscience Publishers, New York, 1965.
2. M. HANACK, "Conformation Theory", Academic Press, New York, 1965.
3. H. BOOTH, Tetrahedron, 20, 2211 (1964).
4. N.C. FRANKLIN and H. FELTKAMP, Angew. Chem.(International Edition) 4, 774 (1965).
5. H.R. BUYS, C. ALTONA and HAVINGA, Rec. Trav. Chim, 86, 1007 (1967).
6. H.R. BUYS, Rec. Trav. Chim., 88, 1003 (1969).
7. C.A. KINGSBURY and W.B. THORNTON, J. Org. Chem., 31, 1000 (1966).
8. C.A. KINGSBURY and D.C. BEST, Ibid, 32, 6 (1967)
9. D.C. BEST and C.A. KINGSBURY, Ibid, 33, 3252 (1968).
10. A. GARCIA MARTINEZ y R. PEREZ OSSORIO, Anales Quím., 65, 791 (1969).
11. D.J. PASTO and C.R. JOHNSON, "Organic Structure



Determination", Prentice-Hall Inc., Englewood Cliffs, N.J., 1969, págs. 239-40.

12. A.B. DEMPSTER, K.PRICE and N. SHEPPARD, Chem. Commun., 457 (1968).
13. E.L. ELIEL and S.H. SCHROETER, J. Am. Chem. Soc. 87, 5031 (1965).
14. E.L. ELIEL and E.C. GILBERT, J. Am. Chem. Soc. 91, 5487 (1969).
15. R.A. SCOTT and H.A. SCHERAGA, Biopolymers, 4, 237 (1966). C.A. 64, 14989 c.
16. J.R. HOYLAND, J. Chem. Phys., 49, 2563 (1968).
17. N.S. BHACCA and D.H. WILLIAMS, "Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry", Holden-Day, Inc., San Francisco, 1964.
18. N.L. ALLINGER, M.A. MILLER, F.A. van CATLEDGE and J.A. HIRSCH, J. Am. Chem. Soc., 89, 4345 (1967).
19. J. B. HENDRICKSON, J. Am. Chem. Soc. 89, 7036 (1967).
20. J. A. HIRSCH, Table of Conformational Energies-1967, in "Topics in Stereochemistry" Vol.1, N. L. ALLINGER and E.L. ELIEL, Ed., Interscience Publishers, New York, 1967.
21. H.R. BUYS and E. HAVINGA, Tetrahedron Letters, 3759 (1968).

22. N.L. ALLINGER, J. ALLINGER, M.A. DA ROOGE and S. GREENBERG, J. Org. Chem., 27, 4603 (1962).
23. E.L. ELIEL and M.N. RERICK, J. Am. Chem. Soc., 82, 1367 (1960).
24. E.W. GARBISCH, Jr. and D.B. PATTERSON, J. Am. Chem. Soc., 85, 3228 (1963).
25. J. REISE, J.C. CELOTTI, R. OTTINGER and CHIURDOGLU, Chem. Commun., 752 (1968).
26. M. BALASUBRAMANIAN and D. D'SOUZA, Tetrahedron, 24, 5408 (1968).
27. E.L. ELIEL, S.H. SCHROETER, T.J. BRETT, F.J. BIROS and J.C. RICHER, J. Am. Chem. Soc., 88, 3327 (1966).
28. E.L. ELIEL and F.J. BIROS, J. Am. Chem. Soc., 88, 3334 (1966).
29. J. C. CELOTTI, J. REISE et G. CHIURDOGLU, Tetrahedron, 22, 2249 (1966).
30. B.J. ARMITAGE, G.W. KENNER and M.J.T. ROBINSON, Tetrahedron, 20, 747 (1964).
31. N.L. ALLINGER, W. SZKRYBALO and F.A. van CATLEDGE, J. Org. Chem., 33, 784 (1968).
32. G. RANSBOTYN, R. OTTINGER, J. REISSE et G. CHIURDOGLU, Tetrahedron Letters, 2535 (1968).
33. S. WINSTEIN and N.J. HOLNESS, J. Am. Chem. Soc.,

- 77, 5562 (1955).
34. E.L. ELIEL and C.A. LUCKACK, J. Am. Chem. Soc.,  
79, 5986 (1957).
35. E.L. ELIEL, "Stereochemistry of Carbon Compounds",  
McGraw-Hill Book Company, Inc., New York, 1962.
36. H. SUHR, "Anwendungen der Kernmagnetischen Reso\_  
nanz in der Organischen Chemie", Springer-Verlag,  
Berlin-Heidelberg, 1965.
37. M. KARPLUS, J. Chem. Phys., 30, 11 (1959); J.  
Am. Chem. Soc., 85, 2870 (1963).
38. R.N. JOHNSON and N.V. RIGGS, Tetrahedron Letters,  
5119 (1967).
39. N.A.R. HATAM and D.A. WHITING, J. Chem. Soc.,  
1921 (1969).
40. B. COXON, H.J. JENNINGS and K.A. Mc LAUHLAN,  
Tetrahedron, 23, 2395 (1967).
41. Y. GAULT et H. FELKIN, Bull. Soc. Chim. France,  
742 (1965).
42. M.J. BRIENNE, C. OUANNES et J. JACQUES, Bull.  
Soc. Chim. France, 1036 (1968)..
43. M. OKI and H. IWAMURA, Bull. Chem. Soc. Japan,  
32, 950 (1959).
44. M. OKI and H. IWAMURA, Bull. Chem. Soc. Japan,  
32, 1135 (1959).

45. F. BILLERI, B. MACCHIA, e F. MACCHIA, Chim. e Ind. (Milano), 50, 1322 (1968).
46. J. PITHA, M. HORÁK, Coll. Czec. Chem. Commun., 25, 1280 (1960).
47. P.R. von SCHLEYER, D.S. TRIFAN and R.BAKSKAI, J. Am. Chem. Soc., 80, 6691 (1958).
48. L.J. BELLAMY, "The Infra-Red Spectra of Complex Molecules". Methuen, Londres, 1964.
49. J. LECOMPTE, "Handbuch der Physik", S. Flügge, Ed., Band XXVI, Licht und Materie II, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1958, págs. 469-486.
50. A. Vogel, "Practical Organic Chemistry", 3 rd Ed., Longmans, Londres, 1962; pág. 176.



Parte III

Síntesis, separación y valoración de los  
diastereómeros del 1,3-difenilbutanol-1.



# 1. SINTESIS

Las reacciones de síntesis del 1,3-difenilbutanol-1 (mezcla de diastereómeros) que se han estudiado en el presente trabajo se indican en la Figura 1.

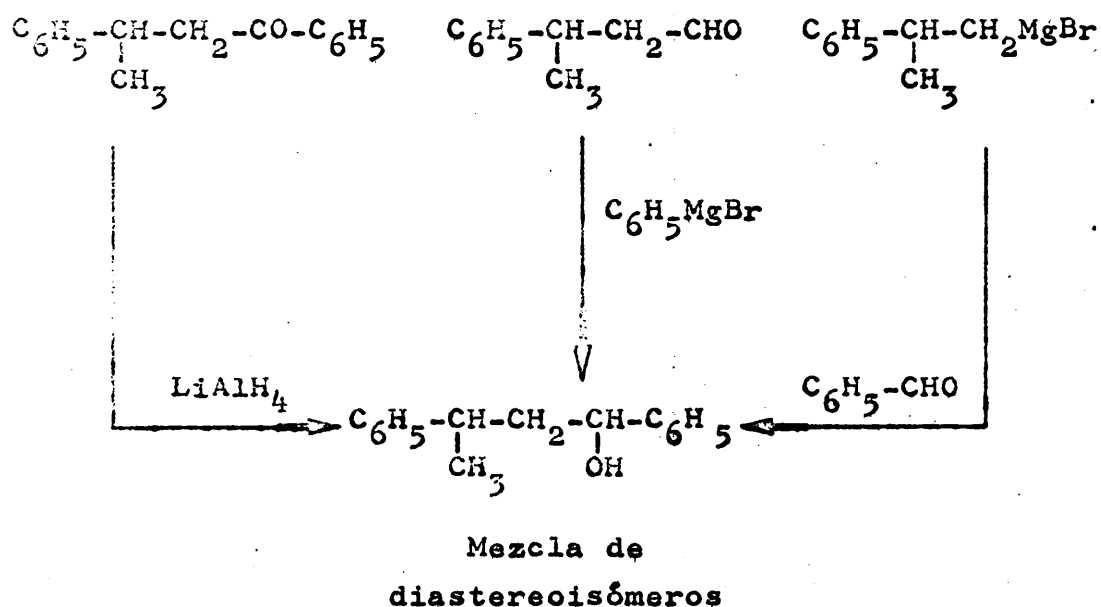


FIGURA 1.

En cada una de ellas, alguna de las sustancias de partida que fue preciso utilizar no era comercialmente asequible, por lo que los métodos empleados para su preparación se describen primero. (Figuras 2 y 3)

## 1.1. Preparación de la 1,3-difenilbutanona-1.

Se obtuvo por condensación del yoduro de metilmagnesio con benzalacetofenona, siguiendo el procedimiento



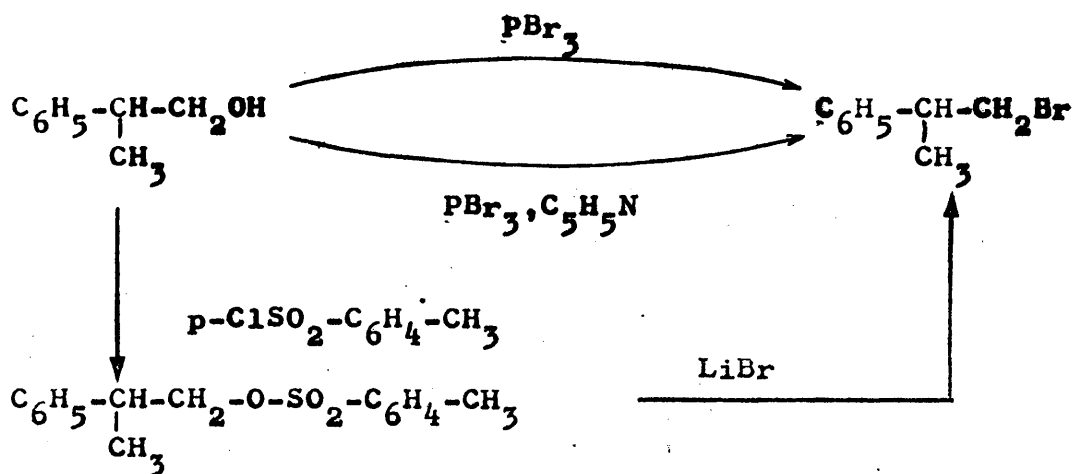
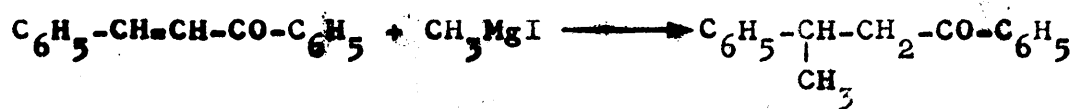


FIGURA 2 .

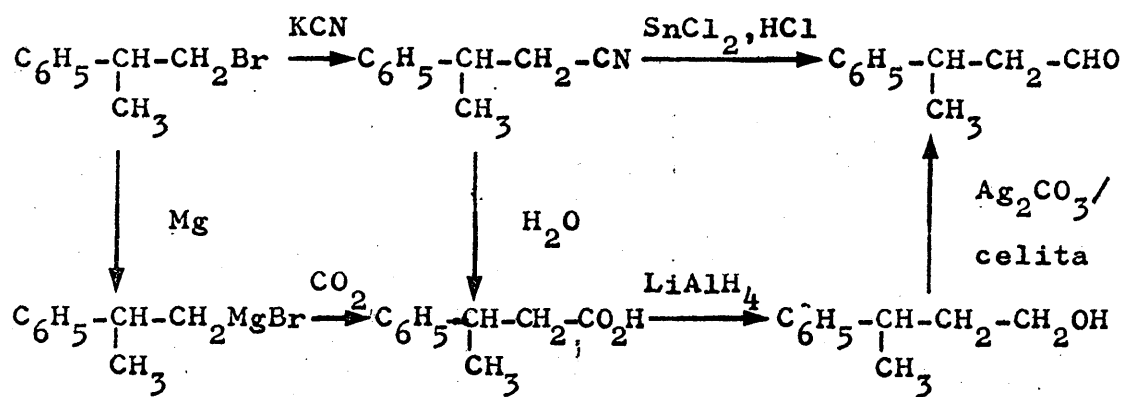


FIGURA 3 .

miento descrito por Cristol, Laurent y Mousseron (1), ligeramente modificado. Los espectros IR y RMN del producto obtenido se indican más adelante (véase Colección, espectros 1 y 2 respectivamente).

### Experimental.



M 141,9 24,3

208,3

224,3

En un matraz de tres bocas, de 2 l de capacidad, provisto de agitador mecánico de cierre hermético, embudo de adición y refrigerante de reflujo, con todas las salidas al exterior protegidas por tubos de  $\text{CaCl}_2$ , se dispusieron 24,0 g (0,99 at-g) de torneaduras de  $\text{Mg}^*$  y 200 ml. de éter absoluto\*\*. A continuación se añadió 1 ml (2,3 g) de yoduro de metilo\*\*\*, agitando y calentando a reflujo sobre baño de agua durante 15 minutos, y luego 136 g (en total 0,97 moles) de yoduro de metilo disueltos\*\*\* en 500 ml de éter absoluto a velocidad suficiente para mantener un reflujo suave.

Seguidamente, continuando la agitación, se añadieron lentamente 100 g (0,48 moles) de benzalacetofeno\*\*\*\* disueltos en 400 ml de éter absoluto manteniéndose la masa de reacción a la temperatura de ebullición del éter. Finalizada la adición, se mantuvo el sistema a reflujo sobre baño de agua durante una hora.

\* E. Merck AG. Darmsdadt. Magnesio según Grignard, contenido mínimo 99,5%.

\*\* Purificado según A.I. Vogel (2).

\*\*\* Bidestilado sobre  $\text{P}_2\text{O}_5$ , p. eb. 42°C.

\*\*\*\* Doesder. Recristalizada en etanol, p.f. 56°C.

Por último, la masa de reacción se vertió sobre 1 Kg de hielo machacado mezclado con 100 g de ácido acético. Se decantó la capa etérea y la acuosa se extra<sup>jo</sup> con tres porciones de 100 ml de éter. Los extractos etéreos reunidos se lavaron sucesivamente con sendas por<sup>ciones</sup> de 150 ml de agua, solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y agua, se dejaron secar sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y finalmente se eliminó el disolvente a vacío, quedando 100 g de un residuo marrón vítreo a temperatura ambiente.

Para aislar la cetona, este producto bruto se destiló a vacío, recogién<sup>dose</sup>:

56,0 g de p. eb. 130-136°C (0,7 Torr; t.baño 200-210°C)

El destilado solidificó espontáneamente en el matraz colector en una masa amarillenta de p.f. 65-70°C. Por recristalización fraccionada en éter de petróleo 50-70 se obtuvieron 45 g de cetona pura, de p.f. 72-3°C, idéntico al bibliográfico (1). Rto. 42%.

#### 1.2. Preparación del 1-bromo-2-fenilpropano.

Se ha obtenido mediante tres procedimientos di<sup>ferentes</sup>, en distintas condiciones de pureza.

##### 1.2.1. Por tratamiento del 2-fenilpropanol-1 con tri - bromuro de fósforo.

Primeramente, siguiendo a Cohen, Marshall y Woodman (3), se intentó su obtención tratando directamente el alcohol hidratopílico con tribromuro de fósfo<sup>ro</sup>. Sin embargo el producto de reacción que se obtuvo de esta manera estaba constituido por una mezcla de dos isó<sup>meros</sup> estructurales, el 1-bromo-2-fenilpropano esperado, en un 71%, y el 2-bromo-1-fenilpropano, en un 29%, cuya

separación por destilación fraccionada se intentó sin de masiado éxito.

La asignación de estructuras se basó en los espectros de RMN de las mezclas (confirmada más adelante para uno de los componentes -el esperado- puro). Se utilizó la integración de la señal de resonancia del grupo metilo para estimar el contenido en las mezclas de cada componente. (Véase, por ejemplo, el espectro nº 3 de la Colección, correspondiente a una fracción con un

66 % de 1-bromo-2-fenilpropano  
y 34 % de 2-bromo-1-fenilpropano).

La aparición de este producto "anormal" de la reacción, que no parece haber sido señalada anteriormente, es fácilmente explicable. Al ser el medio fuertemente ácido -desprendimiento de HBr- se puede originar un catión carbonio (Figura 4) que se estabilizaría mediante el fenilo unido al C2 formando un ión carbonio noclásico. Este, a su vez, puede evolucionar tanto hacia el producto "normal" como hacia el de transposición.

Un caso en el que debe operar un mecanismo del mismo tipo y que, por consiguiente, puede ser considerado como un precedente de éste, había sido señalado con anterioridad por Pérez Ossorio y col. (4) quienes al tratar la 2-fenilpropilamina con ácido nitroso, logran aisar

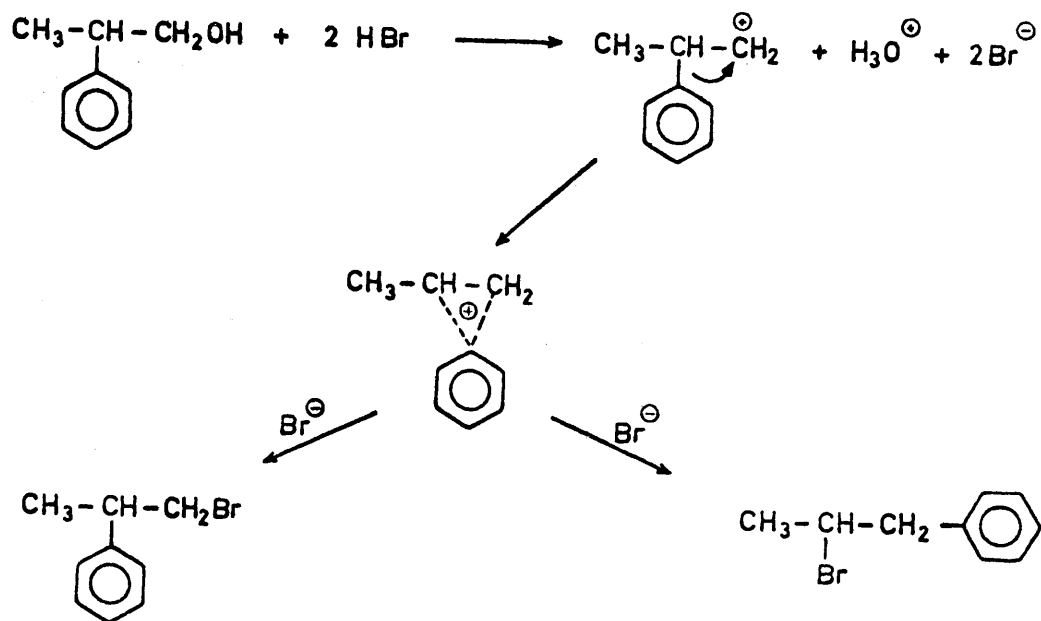
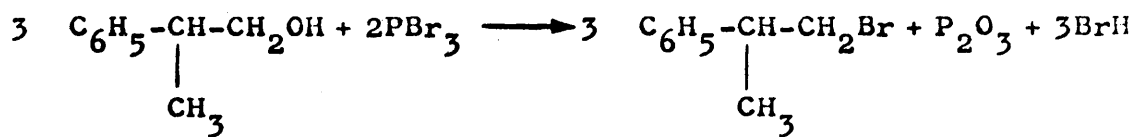


FIGURA 4 .

lar un alcohol isómero del 2-fenilpropanol-1.

## Experimental.



|   |       |     |       |
|---|-------|-----|-------|
| M | 136,2 | 270 | 199,2 |
|---|-------|-----|-------|

Se colocaron 190 g (1,39 moles) de 2-fenilpropanol-1 (\*) en un matraz de tres bocas, de 1 litro de ca

(\*) Fluka. A.G. Buchs SG-Suiza. Contenido mínimo del 99 %.

pacidad, provisto de agitador mecánico, embudo de llave y refrigerante de reflujo, protegidas las salidas al exterior con tubos de  $\text{CaCl}_2$ . Se añadieron lentamente, agitando y refrigerando exteriormente con hielo, 258 g (0,956 moles) de tribromuro de fósforo (\*). Terminada la adición se dejó tomar la temperatura ambiente y luego se calentó durante 4 horas en baño de agua a  $80^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción fría se vertió sobre 500 g de hielo, se decantó la fase orgánica, extrayéndose la acuosa con dos porciones de 100 ml de éter. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron dos veces con un volumen semejante de agua, luego con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y finalmente con agua hasta neutralidad. Se dejaron secar una noche sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se eliminó el disolvente, quedando 262,5 g de producto bruto que se destiló a vacío. T. eb.  $74-79^\circ\text{C}$  (2,5 Torr; t. baño  $90-110^\circ\text{C}$ ). Obtenidos: 248,5 g.

Este producto, a su vez, se sometió a presión reducida, a varias rectificaciones cuidadosas a través de una columna de anillos Raschig de 60 cm de altura y 2 cm de diámetro interno, convenientemente aislada. La separación total no fue posible dada la proximidad de los puntos de ebullición de ambos isómeros. Se consiguieron de esta manera dos fracciones principales útiles.

Fracción I : 140 g de p. eb.  $110-113^\circ\text{C}$  (20 Torr), con un 70% de bromuro de 2-fenilpropilo-1.

Fracción II: 40 g de p. eb.  $113-114^\circ\text{C}$  (20 Torr), con un 85% de bromuro de 2-fenilpropilo-1.

La fracción I se utilizó para la síntesis del 3-fenilbutanonitrilo (véase Sección 1.3.1.).

#### 1.2.2. Por tratamiento del 2-fenilpropanol-1 con tri-bromuro de fósforo en piridina.

Puesto que la presencia del isómero de transposición complicaba las síntesis ulteriores y resultaba

---

(\*) Fluka A.G. Buchs SG - Suiza.

prácticamente imposible trabajar con productos puros, se repitió la síntesis del 1-bromo-2-fenilpropano utilizando los mismos reactivos pero en presencia de piridina. En estas condiciones, la base absorbe todo el bromuro de hidrógeno desprendido en la reacción principal y no se detecta la presencia del producto de transposición. El producto obtenido, no obstante, estaba ligeramente impurificado por el carbinol de partida.

### Experimental.

Se dispusieron 45 g (0,33 moles) de 2-fenilpropanol-1 y 90 g (1,14 moles) de piridina anhidra (\*) en un matraz de tres bocas, de 500 cc de capacidad, equipado con agitador mecánico, embudo de llave y refrigerante de reflujo, protegidas todas las salidas del exterior con tubos de cloruro cálcico. Sumergido el matraz en un baño de agua a 0°C, se fueron añadiendo por el embudo, mientras se agitaba, 60 g (0,22 moles) de tribromuro de fósforo. La masa de reacción tomó un color anaranjado apareciendo un precipitado cristalino que dificultaba la agitación. Terminada la adición se abandonó una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre 200 g de hielo. Se decantó la fase orgánica y se extrajo la acuosa con dos porciones de 75 ml de éter. Los extractos etéreos reunidos se lavaron sucesivamente con porciones de 100 ml (dos de agua, dos de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 20%, una de solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y una de agua) y finalmente se dejaron secar una noche sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. Se eliminó el disolvente, quedando un residuo bruto de 64 g que se destiló a vacío, recogiendo las siguientes fracciones:

Fracción I : 54 g de p. eb. 56-68°C (2,0 Torr ; t. baño 100-105°C).

Fracción II : 2,5 g de p. eb. 68-90°C (2,0 Torr ; t. baño 105-200°C).

---

(\*) Purificada según A.I. Vogel (2).

Quedó un residuo indestilable a 0,3 Torr. con t. baño a 200°C.

La fracción II estaba constituida primordialmente por el carbinol de partida (I.R., R.M.N.). La fracción I lo contenía en una proporción estimada del 5% (RMN). Con el fin de liberarla en lo posible de esta impureza carbinólica la fracción I se diluyó con su peso en éter de petróleo (40-60°C) y se dejó 24 horas sobre 10 g de  $\text{CaCl}_2$  anhidro finamente dividido. Se separó por filtración la fase orgánica, eliminó el disolvente y destiló a vacío. Se recogió como buena la fracción de t.eb. 66-67°C (2,0 Torr; t.baño 90°C). Obtenidos 42 g (0,21 moles) Rto. 64%.

Este producto, de una pureza del 98% (C.G.L.)\* se utilizó para la síntesis del ácido 3-fenilbutanoico vía magneniano (véase Sección 1.3.2.).

### 1.2.3. A partir del p-toluenosulfonato de 2-fenilpropilo.

Finalmente también se ha obtenido el 1-bromo-2-fenilpropano, en condiciones de extrema pureza, tratando el ester p-toluenosulfónico del carbinol correspondiente con bromuro de litio en acetona anhidra.

El p-toluenosulfonato de 2-fenilpropilo se ha preparado por el método de Phillips (5), mediante el procedimiento operatorio detallado por Arcus y Hallgarten (6). En estas condiciones, la sustitución del grupo -OH

---

\* Columna de 2 m, de 1/8 pulgada, rellena de polifeniléter al 4% sobre celita 545 (60/100 mallas). Temperatura de trabajo 160°C. Gas portador:  $\text{N}_2$  a 40 ml/min.



de un alcohol primario o secundario por el grupo toluenosulfónico (-OTs) procede sin isomerización, según ha demostrado Phillips (7).

Los p-toluenosulfonatos son sustancias de reactividad comparable, si no superior, a la de los derivados halogenados. El empleo de la acetona anhidra como disolvente, en las reacciones de sustitución nucleófila, asegura el mecanismo bimolecular de la reacción y la ausencia de procesos solvolíticos (8). Se ha adoptado el procedimiento operatorio de Houssa, Kenyon y Phillips (9).

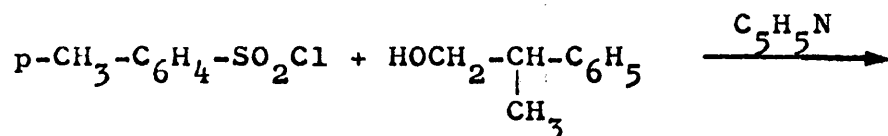
La pureza del 1-bromo-2-fenilpropano obtenido de esta manera es virtualmente del 100%, según la C.G.L.\* , por lo que se utilizó para la síntesis del 1,3-difenilbutanol-1 por condensación de su magnesiano con benzaldehído. Su cromatograma y espectro RMN se indican más adelante (véase n<sup>os</sup>. 4 y 5 de la Colección).

---

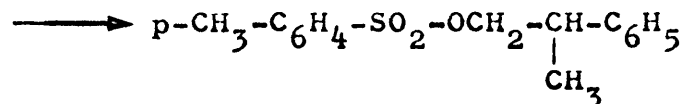
\* Columna de 2 m, de 1/8 pulgada, rellena de polifeniléter al 4% sobre celita 545 (60/100 mallas). Temperatura de trabajo 160°C. Gas portador: N<sub>2</sub> a 40 ml/min.

# Experimental.

## (a) Obtención del p-tolueno sulfonato de 2-fenilpropilo



M                      190,6                      136,2                      79,1

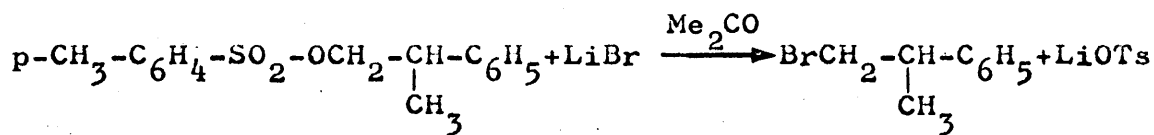


M                      290,4

A 20,5 g (0,15 moles) de 2-fenilpropanol-1, di-  
sueitos en 15 ml de piridina anhidra se añadieron 28,9  
g (0,152 moles) de cloruro de p-toluenosulfonilo, recién  
temente recrystalizado de éter de petróleo (p.f. 69°C).  
Se apreció un moderado desprendimiento de calor, abando-  
nándose la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h.  
Se vertió sobre 500 ml de agua fría, previamente acidu-  
lada con 10 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado. La fase orgánica  
quedó en forma de aceite, por lo que se extrajo con éter,  
agitando a continuación el extracto etéreo tres veces con  
agua acidulada, finalmente con agua hasta neutralidad. Se  
dejó secar sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se eliminó el disolven-  
te, vertiendo el producto sobre un vidrio de reloj, don-  
de cristalizó.

Obtenidos: 38,6 g de p.f. 52-54°C. Se recrystalizó una  
vez en su peso de etanol del 95%, obteniéndose 35 g de  
p.f. 53-54°C. Rto 80%.

## (b) Conversión del p-toluenosulfonato de 2-fenilpropi- lo en el 1-bromo-2-fenilpropano



M                      290,4                      86,9                      199,1

En 150 ml de acetona anhidra (\*) se disolvieron 31 g (0,35 moles) de LiBr (\*\*) previamente desecado a la estufa a 110°C y en 50 ml de la misma acetona, 25 g (0,086 moles) de p-toluenosulfonato de 2-fenilpropilo-1. Se mezclaron ambas disoluciones y se abandonaron a temperatura ambiente durante tres días, al cabo de los cuales habia separado un abundante precipitado, que se separó por filtración. La disolución, de color pardo claro, se vertió sobre 200 ml de agua fría, extrayéndose la mezcla con cuatro porciones de 50 ml de éter. Los extractos etéreos reunidos se lavaron una vez con 100 ml de agua, se dejaron secar sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, y por último se eliminó el disolvente, quedando un residuo bruto de 18 g. El producto resultante se rectificó a presión reducida por una semicrocolumna de 15 cm de altura rellena con anillos Raschig de 3 mm. T. eb. 73-74°C (2,6 Torr; t. baño 100-104°C). Obtenidos: 16,0 g. Rto: 93,4%.

### 1.3. Preparación del 3-fenilbutanal

Se ha obtenido mediante dos procedimientos diferentes: por reducción de Stephen del 3-fenilbutanonitrilo, y por oxidación del 3-fenilbutanol-1 con carbonato de plata sobre celita. En cualquier caso ha sido preciso utilizar el reactivo de Girard T para purificar o aislar el aldehído antes de utilizarlo en la síntesis del 1,3-difenilbutanol-1.

---

\* Purificada según A.I. Vogel (2).

\*\* B.D.H., Poole (England). Purum. Contenido mínimo 99%

1.3.1. A partir del 3-fenilbutanonitrilo.

El 3-fenilbutanonitrilo se sintetizó por reac  
ción del 1-bromo-2-fenilpropano con cianuro sódico en  
etanol-agua. Como material de partida no se utilizó el  
derivado halogenado puro, sino una mezcla de isómeros  
(véase Sección 1.2.1) con un contenido de un 70% en el  
bromuro adecuado. La destilación del producto bruto de  
reacción condujo a tres fracciones (véase Experimental)  
cuyo análisis se abordó por C.G.L.\* y por espectrometría  
I.R.

El conjunto de los cromatogramas mostró la exis  
tencia de seis sustancias, agrupadas en tres pares (tiem  
pos de retención próximos y bastante distintos de uno a  
otro par). La fracción I estaba compuesta predominante-  
mente (>90%) por el primer par de sustancias; la frac-  
ción II, por el segundo par de sustancias (>85%), y la  
fracción III, por el tercero (>90%).

La naturaleza química se dedujo por exámen de  
las bandas de absorción características presentes en los  
espectros IR de cada fracción. La fracción I era de natu  
raleza olefínica: absorción intensa a  $1625\text{ cm}^{-1}$  (vibra -

---

\* Columna de 2 m, de 1/8 pulgada, rellena de polifenil  
éter al 4% sobre celita 545 (60/100 mallas). Tempera  
tura de trabajo  $165^{\circ}\text{C}$ . Gas portador:  $\text{N}_2$  a 35 ml/min.

ción de tensión C=C conjugado con fenilo),  $890\text{ cm}^{-1}$  (vibración de deformación C-H fuera del plano en  $\text{C}=\text{CH}_2$ ),  $960\text{ cm}^{-1}$  (vibración de deformación C-H fuera del plano en  $\text{C}=\text{C}^{\text{H}}_{\text{H}}$ ) (10). La fracción II tenía un contenido mayoritario en los derivados bromados de partida: absorción intensa a  $650\text{ cm}^{-1}$  con hombro a  $640\text{ cm}^{-1}$  (asignable a vibración de tensión C-Br) (10) y ausencia de las bandas intensas características presentes en las otras fracciones; para mayor seguridad se compararon los cromatogramas de la fracción II y de las sustancias de partida, coincidiendo exactamente los tiempos de retención. La fracción III estaba constituida primordialmente por los nitrilos correspondientes a los derivados halogenados de partida: absorción intensa a  $2240\text{ cm}^{-1}$  (vibración de tensión  $\text{C}\equiv\text{N}$ ) (10) y ausencia de las bandas características presentes en las anteriores fracciones.

La rectificación de esta última fracción condujo a un 3-fenilbutanonitrilo con un 95% de pureza que fue el utilizado en la reducción de Stephen a 3-fenilbutanal. Para esta reacción se siguió el procedimiento descrito por J.W. Williams (11).

La fracción principal que se obtuvo en la destilación del producto bruto de la reacción estaba cons-

tituida (C.G.L.)\* por la mezcla de nitrilos de partida y un nuevo compuesto en pequeña cantidad (8%). El espectro IR de dicha fracción mostraba una banda de intensidad relativamente moderada centrada a  $1720\text{ cm}^{-1}$  (asignable a la vibración de tensión del grupo C=O en aldehidos alifáticos) (10). Mediante el empleo de la combinación bisulfítica se consiguió una fracción concentrada (80%) en el producto carbonílico, que se guardó para una purificación ulterior (Sección 1.3.3.). La suposición de que este producto carbonílico era el 3-fenilbutanal se confirmó más adelante por comparación de sus cromatogramas con los del producto obtenido por una vía independiente (Sección 1.3.2.).

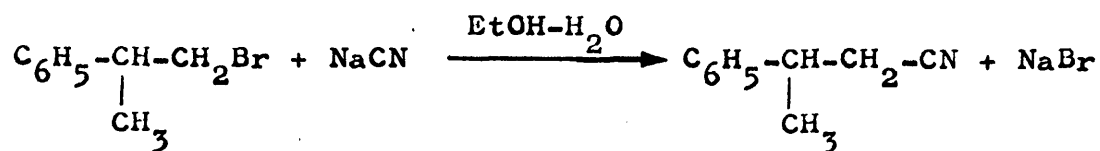
Del producto bruto de la reacción se aisló el ácido 3-fenilbutanoico. El material de partida recuperado se hidrolizó también, más adelante, a dicho ácido (Sección 1.3.2.).

#### Experimental.

##### (a) Obtención del 3-fenilbutanonitrilo

---

\* Columna de 2m, de 1/8 pulgada, rellena de polifeniléter al 4% sobre celita 545 (60/100 mallas). Temperatura de trabajo  $170^{\circ}\text{C}$ . Gas portador:  $\text{N}_2$  a 40ml/min.



M    199,2                    49,01                                    145,2                    102,9

En un matraz de fondo redondo de 1 l se mezcló una solución de 48,5 g (0,702 moles) de NaCN (\*\*) en 70 ml de agua con otra de 140 g (0,702 moles) de una mezcla de isómeros conteniendo el 70% de bromuro de 2-fenilpropilo en 375 ml de etanol del 96%. La mezcla de reacción se tuvo 27 horas a reflujo. A continuación se sustituyó el refrigerante de reflujo por un sistema de destilación con columna de fraccionamiento Vigreux, de 25 cm de altura, eliminando así 280 ml de disolvente, sin que el p.e. del destilado superase los 75°C. El residuo, una vez filtrado a través de un embudo de placa porosa, se vertió sobre 300 ml de agua fría; se decantó la fase orgánica, extrayendo la acuosa con dos porciones de 100 ml de éter. Los extractos etéreos reunidos se lavaron con agua hasta neutralidad, luego se agitaron durante 2 horas con HCl diluido (1:3), para eliminar el posible isocianuro formado, se volvieron a lavar con agua hasta neutralidad, y finalmente se dejaron secar una noche sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Se eliminó el disolvente, quedando 95 g de producto bruto, que se sometió a un fraccionamiento cuidadoso por destilación a presión reducida, a través de una columna de 25 cm de altura y 2 cm de diámetro interior, convenientemente abrigada, rellena de anillos Raschig de 3 mm, recogiendo las siguientes fracciones:

Fracción I : 13 g de p. eb. 30-75°C. (15 Torr; t.baño 90-125°C).  
Fracción II: 35 g de p. eb. 75-115°C (15 Torr; t.baño 125-150°C).

Con este sistema no se consiguió que destilase más, ni aún elevando la temperatura del baño a 170°C. El

---

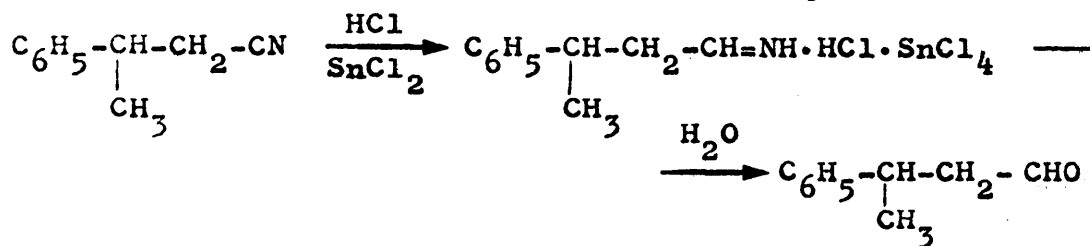
(\*\*) PANREAC, técnico del 95%.

resto se destiló sin columna y se recogió:

Fracción III: 45 g de p. eb. 116-125°C (15 Torr; t. baño 155-170°C).

Esta última fracción se redestiló cuidadosamente, recogién dose como buenos 40 g de p. eb. 124-5°C (15 Torr; t. baño 165°C). El producto contenía un 95 % de 3-fenilbutanonitrilo (C.G.L., condiciones anterior mente citadas).

(b) Reducción de Stephen del 3-fenilbutanonitrilo



M 145,2

189,6

148,2

En un matraz de tres bocas, de 3 l de capacidad, provisto de agitador mecánico, tubo de entrada que llegaba hasta 5 mm del fondo del matraz y refrigerante de reflujo protegido por un tubo de  $\text{CaCl}_2$ , se colocaron 104 g (0,550 moles) de cloruro estannoso<sup>2</sup>anhidro\* y 550 ml de éter anhidro. Por el tubo de entrada se hizo pasar una corriente de cloruro de hidrógeno seco hasta saturación -4 horas-, formándose una capa aceitosa en la parte inferior del matraz. Entonces se sustituyó el tubo de entrada por un embudo de adición y se introdujeron 40 g (0,276 moles) de una mezcla de isómeros conteniendo 95% de 3-fenilbutanonitrilo disueltos en 275 ml de éter anhidro. Se colocó de nuevo el tubo de entrada y se volvió a pasar corriente de cloruro de hidrógeno seco, hasta saturación -1 hora-. Se agitó durante 1 hora y se abandonó hasta el día siguiente. No se observó la

---

\* Preparado según se indica en (11).



aparición de cristales de estannicloruro de la aldimina. Se volvió a saturar de cloruro de hidrógeno y se agitó durante 7 horas. A continuación, se sustituyó el refrigerante de reflujo por una cabeza de destilación, y por el tubo de entrada se hizo pasar una viva corriente de vapor de agua. Se mantuvo la destilación hasta que cesó la presencia de gotas aceitosas en el destilado. Se decantó la capa orgánica y la acuosa se extrajo con dos porciones de éter de 100 ml. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con dos porciones de agua de 100 ml, y se extrajeron cuidadosamente con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3^*$ , hasta que no hubo desprendimiento gaseoso. La fase etérea se dejó secar una noche sobre  $\text{MgSO}_4$ . Se eliminó el disolvente, quedando un residuo bruto de 24,3 g que se destiló fraccionadamente, a presión reducida, a través de una columna de 10 cm de altura y 2 cm de diámetro interior, convenientemente abrigada, rellena de anillos Raschig de 3 mm, recogiénose las siguientes fracciones :

Fracción I : 1,4 g de p. eb. 21-100°C (17 Torr; t. baño 120-168°C).

Fracción II : 22,5 g de p. eb. 101-126°C (17 Torr; t. baño 168-176°C)

---

\* Cuando estos extractos se acidificaron con  $\text{H}_2\text{SO}_4$  2N precipitaron gotas aceitosas. El sistema se extrajo con dos porciones de éter de 75 ml. Los extractos etéreos se lavaron dos veces con agua, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y al eliminar el disolvente quedó un residuo de 11 g. La C.G.L. (Polifeniléter, 170°C), mostró la existencia de un componente fundamental (>95%) con tres impurezas en pequeña cantidad, una de las cuales era el 3-fenilbutanonitrilo. El espectro IR de dicho producto bruto era consistente con el de un ácido carboxílico alifático. Su identificación como ácido 3-fenilbutírico se realizó por comparación de sus tiempos de retención en C.G.L. y espectro IR con los de una mues-tra auténtica preparada por una vía independiente (Sec ción 1.3.2. a<sub>2</sub>). El producto se reservó para una ulterior utilización (Sección 1.3.2. a<sub>1</sub>).

La C.G.L.\* de la fracción I mostró que estaba constituida por diversos compuestos volátiles (tiempos de retención bajos) en más de un 60% por lo que se despreció a efectos preparativos ulteriores.

La fracción II se agitó con un exceso de solución saturada de  $\text{NaHSO}_3$ . Se formó una pasta blanca -combinación bisulfítica<sup>3</sup> del aldehído- que por estar emulsionada con el aceite orgánico restante era muy difícil de filtrar. Por ello se hizo directamente sobre la mezcla un arrastre de vapor, recogiénose 500 ml. El destilado se extrajo con dos porciones de éter de 100 ml. Los extractos etéreos se lavaron sucesivamente con solución saturada de bicarbonato y agua. Se dejaron secar sobre  $\text{MgSO}_4$  y se eliminó el disolvente, quedando un residuo de 20,7 g.

Este residuo (primordialmente nitrilo de partida sin reaccionar, aunque todavía con un 3% de 3-fenilbutanal, según la C.G.L.\* ) se utilizó para la obtención del ácido 3-fenilbutanoico (Sección 1.3.2.a<sub>1</sub>).

Al líquido remanente del arrastre anterior, se añadió exceso de  $\text{NaHCO}_3$  en polvo para descomponer la combinación bisulfítica<sup>3</sup>, y sobre él se hizo un nuevo arrastre de vapor, hasta que el destilado salió claro. Se extrajo con dos porciones de benceno de 25 ml, que se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se eliminó el disolvente a vacío. Quedó un residuo<sup>4</sup> de 1,4 g.

Por C.G.L. se estimaron las siguientes proporciones:

3-fenilbutanal : 80 % ; otros productos : 20 %

El producto se guardó para una purificación ulterior (Sección 1.3.3.).

---

\* Columna de 2 m de 1/8 pulgada, rellena de polifeniléter al 4% sobre celita 545 (60/100 mallas). Temperatura de trabajo 170°C. Gas portador:  $\text{N}_2$  a 40 ml/min.

1.3.2. A partir del 3-fenilbutanol-1.

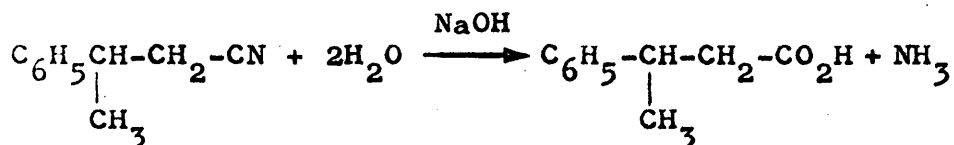
El alcohol se obtuvo previamente por reducción con tetrahidruroaluminato de litio del ácido 3-fenilbutanoico, el cual, a su vez, había sido preparado por dos vías independientes: hidrólisis del 3-fenilbutanonitrilo y carbonatación del bromuro de 2-fenilpropilmagnesio. En el primer caso el ácido se obtuvo algo impuro (por serlo también el nitrilo de partida - Sección 1.3.1. -) habiéndose fallado diversos procedimientos para purificarlo. En vista de ello se recurrió a la segunda vía, habiéndose obtenido un producto de elevada pureza, con el que se continuaron las síntesis ulteriores.

La obtención del 3-fenilbutanal por oxidación del carbinol correspondiente con carbonato de plata depositado sobre celita se ha realizado siguiendo el procedimiento descrito por Jacques y col. (12). El espectro IR del producto bruto obtenido mostró una banda ancha centrada a  $3425\text{ cm}^{-1}$ , asignada a la vibración de tensión O-H en asociación polimérica (10), lo que indicaba la existencia de alcohol sin reaccionar, y otra más fina, alrededor de  $1725\text{ cm}^{-1}$ , asignada a la vibración de tensión C=O en el aldehído alifático esperado (10). La C.G.L. confirmó estas suposiciones. El aislamiento del 3-fenilbutanal en condiciones de gran pureza se describe en la Sección 1.3.3.

## Experimental.

### (a) Obtención del ácido 3-fenilbutanoico

(a,) Por hidrólisis del 3-fenilbutanonitrilo.



M            145,2                      40,0                      164,2

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se introdujeron 20,7 g del nitrilo recuperado de la reacción anterior (0,133 moles de 3-fenilbutanonitrilo) disueltos en 55 ml de etanol del 96% y 11,6 g (0,29 moles) de NaOH disueltos en 33 ml de agua. La mezcla se mantuvo a ebullición hasta que cesó el desprendimiento de  $\text{NH}_3$  gaseoso -30 horas-. A continuación se destilaron 45 ml de mezcla alcohol-agua. Al residuo se añadieron 100 ml de agua; la disolución alcalina se lavó con dos porciones de benceno de 40 ml; luego se le añadió  $\text{H}_2\text{SO}_4$  2N hasta pH ácido y se extrajo con dos porciones de éter de 50ml. Los extractos etéreos se lavaron con agua una vez, se dejaron secar sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, y se eliminó el disolvente a vacío, quedando un residuo ácido bruto de 20,5 g (equivalente a un 90% de rendimiento).

Se reunió con el producto bruto de la fracción ácida de la reacción anterior\*. El conjunto se destiló a vacío, recogiénose:

29,2 g de p. eb. 121-123°C (2,0 Torr; t. baño 173-184°C)

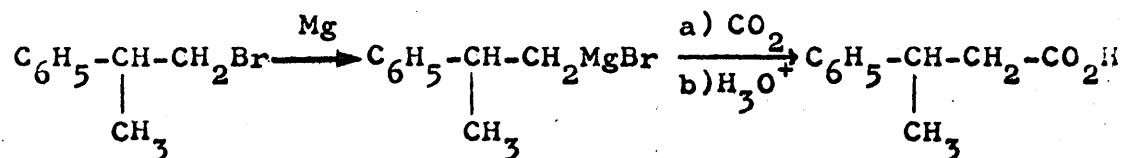
La C.G.L.\*\* mostró la presencia de una impureza (presumiblemente un ácido isómero en una porción de

\* Sección 1.3.1.

\*\* Columna de 2 m, de 1/8 pulgada, rellena de polifenil éter al 4% sobre celita 545 (60/100 mallas). Temperatura de trabajo: 180°C. Gas portador:  $\text{N}_2$  a 35 ml/min.

un 7%,. No se consiguió mejorar sensiblemente la pureza del producto tras dos destilaciones sucesivas. Asimismo fallaron diversos intentos de cristalizarlo a partir del líquido neto (hasta -15°C) o de disoluciones (50 : 50) en éter, acetona o cloroformo a -78°C, así como los de sus sales amónica y cálcica de disoluciones hidroalcohólicas.

(a<sub>2</sub>) Por carbonatación del bromuro de 2-fenilpropil-magnesio.



M      199,2      24,3

164,2

En un matraz de tres bocas, de un litro de capacidad, provisto de agitador mecánico, refrigerante de reflujo y embudo de adición, con todas las salidas al exterior protegidas con tubos de CaCl<sub>2</sub>, se dispusieron 5,7 g (0,235 at-g) de Mg en torneaduras y 20 ml de éter absoluto. Mientras se agitaba, se añadieron primeramente una escamita de yodo y dos gotas de yoduro de metilo, como iniciadores, y luego 41,9 g (0,211 moles) de bromuro de 2-fenilpropilo \*\*\* disueltos en 170 ml de éter absoluto, a velocidad suficiente para mantener un reflujo suave. Terminada la adición, se mantuvo la mezcla de reacción a reflujo durante media hora más, por calefacción con un baño de agua. A continuación, se substituyó el embudo de adición por un tapón. Levantando éste a intervalos regulares se fue añadiendo nieve carbónica en exceso, en forma de trozos recién partidos, de la máxima magnitud posible, para evitar que llevasen cantidades significativas de humedad. El sistema se abandonó hasta el día siguiente, en que se hidrolizó añadiendo hielo machacado y 250 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 10%. Se decantó la fase etérea y la acuosa se extrajo con dos porciones de éter de 100 ml. Las fases etéreas reunidas se lavaron dos veces

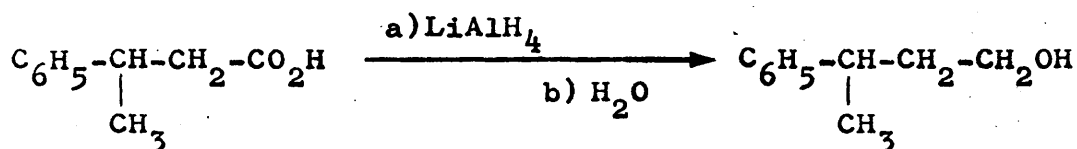
---

\*\*\* Sección 1.2.2.

con agua y se dejaron secar sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro; eliminado el disolvente a vacío, quedó un residuo bruto de 30,0 g, que se destiló a vacío: t. eb. 65-110°C (0,70 Torr; t. baño 120-150°C). El producto se sometió a una redestilación cuidadosa, recogiénose como buena la fracción de t. eb. 107-108°C (0,65 Torr; t. baño 130°C). Obtenidos : 27,8 g. Rto: 80%.

La C.G.L.\* indicó una pureza superior al 99 % en el producto obtenido.

(b) Obtención del 3-fenilbutanol-1.



M 164,2

37,94

150,2

En un matraz de dos bocas, de un litro de capacidad, provisto de agitador magnético, refrigerante de reflujo y embudo de adición, con todas las salidas al exterior protegidas por tubos de  $\text{CaCl}_2$ , se introdujo una suspensión de 4,0 g (0,105 moles) de  $\text{LiAlH}_4$ \*\* en 200 ml de éter absoluto. Luego con agitación se añadieron 16,7 g (0,102 moles) del ácido 3-fenilbutírico disueltos en 150 ml de éter absoluto, a velocidad suficiente para mantener un reflujo suave. Terminada la adición, el sistema se mantuvo a reflujo sobre baño de agua durante cinco horas. A continuación se añadieron 4 ml de etanol para destruir el exceso de reactivo. La mezcla de reacción se hidrolizó añadiendo 200 ml de solución de NaOH al 10%, al tiempo que se proseguía la agitación y se mante

---

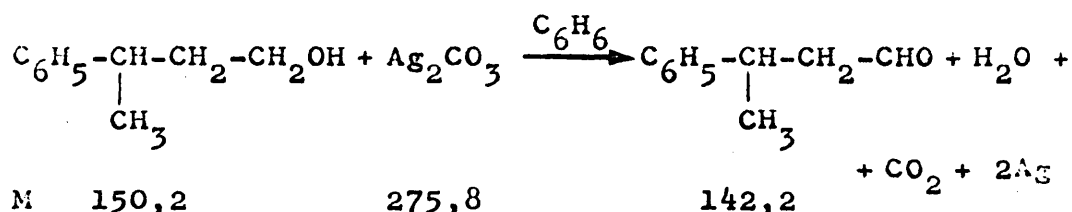
\* Columna de 2 m, de 1/8 pulgada, rellena de polifeniléter al 4% sobre celita 545 (60/100 mallas). Temperatura de trabajo: 180°C. Gas portador:  $\text{N}_2$  a 35 ml/min.

\*\* Fluka A.G., Buchs SG.- Suiza.

nía el matraz rodeado de un baño de hielo fundente. Se decantó la fase etérea y la acuosa se extrajo con dos porciones de éter de 75 ml \*\*\*. Los extractos etéreos reunidos se lavaron con dos porciones de agua de 75 ml y se dejaron secar sobre  $\text{MgSO}_4$ ; cuando el disolvente se eliminó a vacío quedó un residuo bruto de 16,5 g, que se destiló a vacío, recogiénose: 15,2 g de p. eb.  $97-82^\circ\text{C}$  (3,0 Torr; t.baño  $140^\circ\text{C}$ ).

La C.G.L.\*\*\*\* indicó la pureza total de este producto. Su espectro IR se indica más adelante (véase nº 6 de la Colección).

(c) Oxidación del 3-fenilbutanol-1 con carbonato de plata.



La reacción consta de dos partes:

(c<sub>1</sub>) Preparación del  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  sobre celita

En un matraz Erlenmeyer de un litro de capacid

\*\*\* La fase acuosa acidificada con  $\text{H}_2\text{SO}_4$  2N, extraída con éter, secado éste sobre  $\text{MgSO}_4$  y eliminado el disolvente no dejó residuo significativo.

\*\*\*\* Columna de 2 m, de 1/8 pulgada, rellena de BDS (polisuccinato de butanodiol) al 10% sobre Chromo-sorb G AW-DMCS 80/100 mallas, Temperatura de trabajo,  $160^\circ\text{C}$ . Gas portador,  $\text{N}_2$  a 45 ml/min.

dad se suspendieron 45 g de celita\* en 500 ml de agua destilada. A continuación se añadieron 23,3 g (81,5 m moles) de  $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  disueltos en la mínima cantidad de agua destilada y luego lentamente, con fuerte agitación, 27,6 g (16,3 m moles) de  $\text{AgNO}_3$ \*\* disueltos en la mínima cantidad de agua destilada; el  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  precipitado, era al principio de color blanco, pero evolucio volviéndose amarillo canario, color que comunicó a toda la masa; ésta se filtró en un Buchner, y se lavó abundantemente con agua destilada hasta que las aguas de lavado no dieron reacción alcalina. La torta se escurrió a vacío y, todavía húmeda, se introdujo en un matraz de fondo redondo, de un litro, provisto de un sistema purgador de agua sobre el que iba acoplado un refrigerante de reflujo, con la salida al exterior protegida por un tubo desecante relleno de copos de algodón. Se añadieron al matraz 160 ml de benceno\*\*\* y se calentó a reflujo hasta que cesó el desprendimiento de agua (condensado monofásico). Por el purgador se extrajeron 109 ml de agua.

(c<sub>2</sub>) Oxidación propiamente dicha.

A continuación se añadieron al sistema 2,9 g (19,4 mmoles) de 3-fenilbutanol-1, manteniéndose la mezcla de reacción a reflujo durante 100 horas. Luego se filtró la masa de reacción en un embudo de placa filtrante, se escurrió bien a vacío, y se lavó repetidas veces con benceno. Finalmente se reunieron todos los extractos orgánicos y se eliminó el disolvente a vacío, quedando un residuo bruto de 2,7 g.

El análisis por C.G.L.\*\*\*\* indicó que estaba constituido por el carbinol de partida y el aldehído, en la siguiente proporción:

3-fenilbutanol-1 : 84%  
3-fenilbutanal : 16%

---

\* Perkin-Elmer : celita 545 (Kieselgur 60/80 mallas).

\*\* B.D.H., Poole (England). Purum

\*\*\* Purificado según A.I. Vogel : (2).

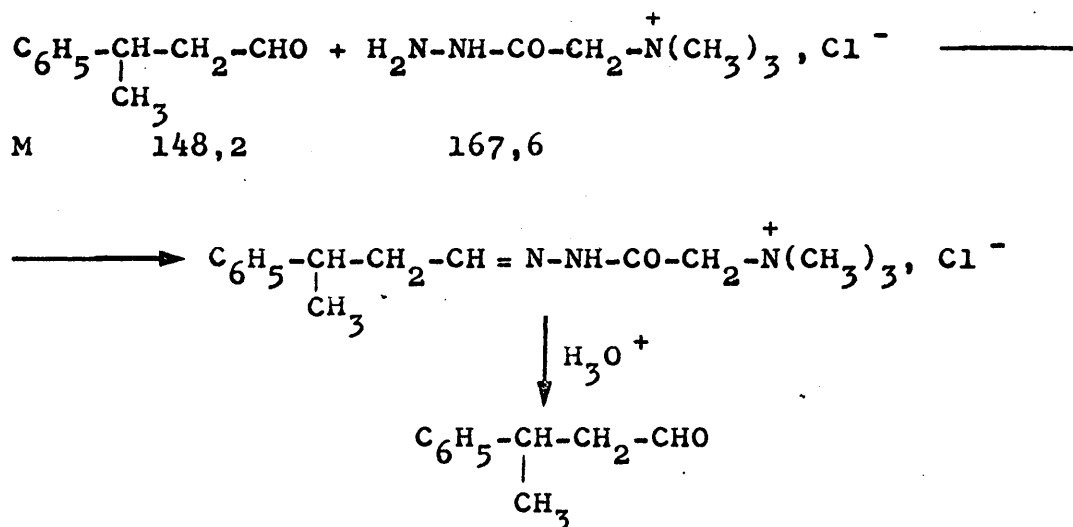
\*\*\*\* Véase Cromatograma, nº 7 de la Colección.



1.3.3. Aislamiento del 3-fenilbutanal mediante el reactivo de Girard T.

Al producto bruto procedente de la reacción anterior se le añadió la fracción enriquecida en 3-fenilbutanal procedente de su síntesis vía nitrilo (Sección 1.3.1.). El contenido conjunto de la mezcla en aldehído se estimó en 1,55 g. El producto recuperado tras la purificación era prácticamente puro (> 98%). Su cromatograma y espectro IR se indican más adelante (véase nºs. 8 y 9 de la Colección). El producto se empleó para la síntesis del 1,3-difenilbutanol-1, por condensación con el bromuro de fenilmagnesio.

Experimental.



La mezcla conteniendo 1,55 g (10,5 mmoles) del 3-fenilbutanal se introdujo en un matraz de fondo redondo

do de 100 ml. A continuación se añadieron 35 ml de etanol absoluto "super seco" \*, 3,5 g de ácido acético glacial, y 3,5 g (21 mmoles) de cloruro de trimetilamonio acetohidrazida (reactivo de Girard T)\*\*. La mezcla se hirvió a reflujo durante 90 minutos.

Mientras tanto se introdujeron en un erlenmeyer de 500 ml, 140 ml de agua, 60 g de hielo, 3,6 ml de solución de NaOH al 50% y 30 ml de benceno y se agitó vigorosamente hasta la disolución del hielo.

Sobre esta mezcla se vertió la mezcla de reacción anterior, se agitó mecánicamente, se separó la fase acuosa en un embudo de decantación, se volvió a agitar con 10 ml de benceno y a decantar. A esta capa acuosa se agregaron 18 ml de ácido clorhídrico concentrado y 70 ml de benceno y se dejó estar, agitándolo frecuentemente, durante una hora. Se separó la nueva capa benecénica, se lavó con dos porciones de agua de 50 ml, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, eliminando finalmente el disolvente a vacío. Quedó un residuo de 1,3 g. Rto. 84%.

#### 1.4. Síntesis del 1,3-difenilbutanol-1 (mezclas de diastereómeros).

##### 1.4.1. A partir de la 1,3-difenilbutanona-1.

Se efectuó la reducción con tetrahidruro aluminato de litio siguiendo el procedimiento habitual, con rendimiento prácticamente cuantitativo. El análisis del

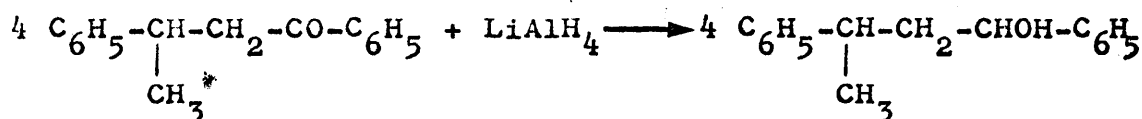
---

\* Preparado según A.I. Vogel (2).

\*\* E. Merck Ag. Darmsdadt. Purum.

producto bruto de reacción por C.G.L.\*indicó que estaba constituido únicamente por ambos diastereómeros del carbinol esperado.

# Experimental.



M 224,3

37,9

226,3

En un matraz de dos bocas, de 2 l de capacidad, provisto de agitador magnético, refrigerante de reflujo y embudo de adición, con todas las salidas al exterior protegidas por tubos de CaCl<sub>2</sub>, se introdujo una suspensión de 2,5 g (0,066 moles) de tetrahidruroaluminato de litio\*\* en 200 ml de éter absoluto y luego, con agitación, se añadieron 44,9 g (0,200 moles) de 1,3-difenilbutanona-1 disueltos en 200 ml de éter absoluto, a velocidad suficiente para mantener un reflujo suave. Terminada la adición, se dejó estar 2 horas, y luego se añadieron 2 ml de etanol para destruir el exceso de reactivo. La mezcla de reacción se hidrolizó añadiendo 200 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2N a 0°C. Se decantó la fase etérea y la acuosa se extrajo con dos porciones de éter de 50 ml. Los extractos etéreos reunidos se lavaron sucesivamente con sendas porciones de 50 ml de agua, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y agua. Se dejaron secar sobre MgSO<sub>4</sub> y se eliminó el disolvente a vacío, quedando un residuo de 43 g. Rto. 95%.

---

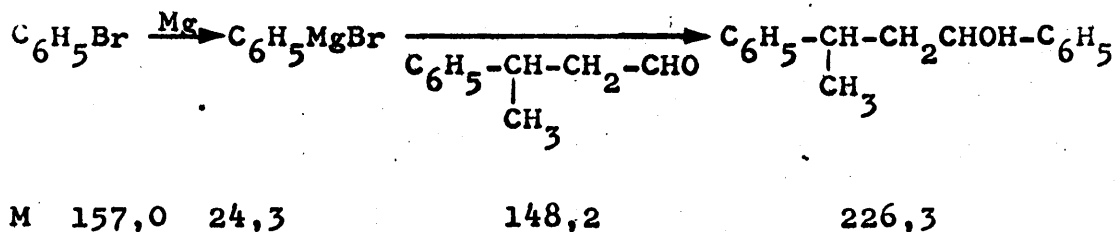
\* Condiciones de valoración de estereómeros.(Sección 3.2.1.).

\*\* Purum: Fluka A.G. Buchs SG, Suiza.

1.4.2. A partir del 3-fenilbutanal.

Se efectuó el procedimiento habitual en las síntesis de Grignard. El rendimiento en los carbinos esperados resultó bastante bajo (40% del producto bruto de reacción)\*. El resto estaba constituido (hasta un 55% del producto bruto de reacción)\* por tres productos en cantidades comparables. Por C.G.L. (comparación de sus tiempos de retención en distintas condiciones con los de muestras auténticas) sólo se pudo identificar inequívocamente como bifenilo el de mayor tiempo de retención. Así mismo se ha comprobado la no existencia de 1,3-difenilbutanona-1 ni 3-fenilbutanol-1 en el producto bruto de reacción, por lo que puede descartarse la existencia de un proceso red-ox secundario que hubiese alterado el control meramente cinético en la formación de los diastereómeros.

Experimental.




---

\* Según C.G.L. (Condiciones de valoración de la mezcla de diastereómeros; Sección 3.2.1.). Porcentajes estimados proporcionales a las áreas de los picos medidas por triangulación.

En un matraz de tres bocas, de 500 ml de capacidad, provisto de agitador mecánico, refrigerante de reflujo y embudo de adición con todas las salidas al exterior protegidas por tubos de  $\text{CaCl}_2$ , se dispusieron 0,22 g (9,0 mat-g) de torneaduras de magnesio\*\* y 10 ml de éter absoluto. Mientras se agitaba, se añadieron una es camita de yodo y una gota de yoduro de metilo, calentando la mezcla a reflujo sobre baño de agua hasta que se observó el comienzo de la reacción. Seguidamente, manteniendo la agitación y calefacción se añadieron lentamente 1,4 g (8,9 mmoles) de bromobenceno\*\*\* disueltos en 10 ml de éter absoluto; terminada la adición se mantuvo el sistema a reflujo durante media hora.

Seguidamente se añadieron 1,3 g (8,7 mmoles) de 3-fenilbutanal disueltos en 10 ml de éter absoluto, manteniendo la agitación y la calefacción durante una hora más.

La mezcla de reacción se hidrolizó añadiendo una disolución a 0°C de 15 g de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  en 50 ml de agua, agitando hasta que se redisolvió el hidróxido magnésico. Se decantó la fase etérea y la acuosa se extrajo con dos porciones de éter de 10 ml. Los extractos etéreos reunidos se lavaron con dos porciones de agua de 10 ml se dejaron secar una noche sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, y se eliminó el disolvente a vacío, quedando un residuo de 1,9 g.

#### 1.4.3. A partir del bromuro de 2-fenilpropilmagnesio.

Se ha seguido el procedimiento habitual en las síntesis de Grignard. La mezcla de los carbinos esperados constituyó el 70% del producto bruto de reac -

---

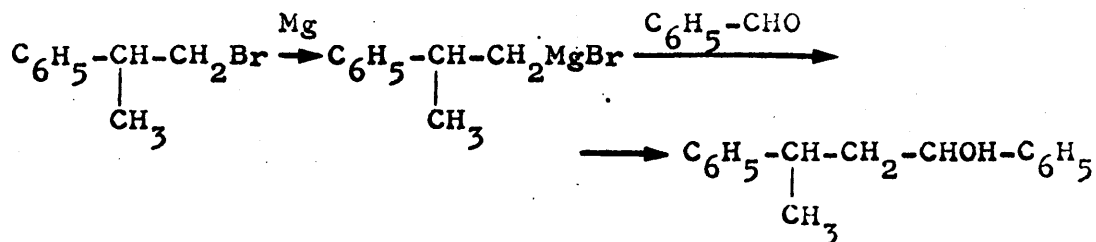
\*\* E. Merck AG. Darmsdadt, Magnesio según Grignard, contenido mínimo 99,5%.

\*\*\* Doesder: Recientemente destilado sobre  $\text{P}_2\text{O}_5$ : p. eb. 152-3°C (710 Torr).

ción\* . El resto estaba constituido por cuatro productos secundarios de tiempos de retención menores, de los cuales tres se han podido identificar (por comparación de su comportamiento cromatográfico con el de muestras auténticas) como benzaldehído, alcohol bencílico y 1,3-difenilbutanona-1, estando estos últimos en la relación molar aproximada 1:1\* .

El origen de estos dos últimos productos y su significación se han discutido anteriormente (Parte I ; Sección 11.2.).

#### Experimental.



M    199,1        24,3                    106,1        226,3

En un matraz de tres bocas, de 500 ml de capacidad, provisto de agitador mecánico, refrigerante de re

---

\* Según C.G.L. (Condiciones de valoración de la mezcla de diastereómeros; Sección 3.2.1.). Porcentajes estimados proporcionales a las áreas de los picos medidas por triangulación.

flujo y embudo de adición, con todas las salidas al exterior protegidas con tubos de  $\text{CaCl}_2$ , se dispusieron 0,62 g (25,5 mat-g) de torneaduras de magnesio\* y 5 ml de éter absoluto. Mientras se agitaba se añadieron una escamita de yodo y 2 ml de una disolución de 5,0 g (25,2 mmoles) de bromuro de 2-fenilpropilo\*\* con 10 ml de éter absoluto, calentado sobre baño de agua hasta que se observó el comienzo de la reacción. A continuación se siguió añadiendo el resto de la disolución de halogenuro a velocidad suficiente para mantener un reflujo suave ; luego se calentó a reflujo durante media hora.

Seguidamente se añadieron 2,7 g (25,5 mmoles) de benzaldehído\*\*\* disuelto en 8 ml de éter absoluto, manteniendo la agitación y el reflujo durante una hora una vez terminada la adición.

La mezcla de reacción se hidrolizó añadiendo una disolución de 0°C de 30 g de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  en 90 ml de agua agitando hasta que se disolvió el hidróxido magnésico. Se decantó la fase etérea y la acuosa se extrajo con dos porciones de éter de 20 ml. Los extractos etéreos reunidos se lavaron con dos porciones de agua de 20 ml, se dejaron secar una noche sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, y se eliminó el disolvente a vacío, quedando un residuo bruto de 4,6 g.

#### 1.4.4. A partir de la 1,3-difenilbuten-3-ona-1(dipnona)

Independientemente de las síntesis anteriores, realizadas con vistas al análisis de los porcentajes de diastereómeros obtenidos, en conexión con el estudio teó

---

\* E. Merck AG. Darmsdadt. Magnesio según Grignard, contenido mínimo 99,5 %.

\*\* Sección 1.2.3.

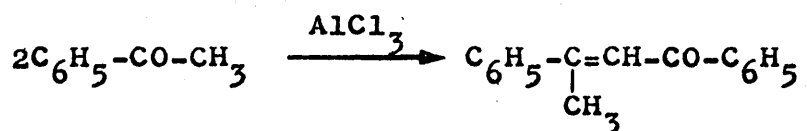
\*\*\* Recientemente destilado a través de una columna de anillos Raschig de 20 cm de altura, t. eb. 80°C (28 Torr).

rico de las mismas, se ha ensayado también la reducción directa de la dipnona con tetrahidruroaluminato de litio, como un posible camino rápido y sencillo de obtener cantidades suficientes del 1,3-difenilbutanol-1 -necesarias para proceder a la separación en sus diastereómeros - a partir de sustancias muy fácilmente asequibles. Desafortunadamente, el rendimiento de tal reducción sólo puede ser calificado de regular.

La dipnona se obtuvo previamente según el procedimiento operatorio detallado por Calloway y Green (13).

#### Experimental.

##### (a) Obtención de la dipnona



|   |       |       |       |
|---|-------|-------|-------|
| M | 120,2 | 133,3 | 222,3 |
|---|-------|-------|-------|

En un matraz de 2 litros, provisto de embudo de adición y con una salida protegida por un tubo de cloruro cálcico, se introdujeron 148 g (1,11 moles) de trichloruro de aluminio en polvo y 1.110 ml de sulfuro de carbono comercial. Sumergido el matraz en un baño de hielo fundente, se fueron añadiendo a velocidad lenta 267 g (2,22 moles) de acetofenona\* , mientras, de vez en cuan

---

\* Dr. Theodor Schuchardt. Munchen. Purum 99-100%



do, se agitaba manualmente el matraz para mantener baja la temperatura de la mezcla de reacción. Finalizada la adición se abandonó el sistema a la temperatura ambiente durante 10 días, agitándolo manualmente dos veces al día.

La mezcla de reacción se vertió luego sobre 2,2 Kg de hielo machacado. Se decantó la fase orgánica y la acuosa se extrajo con dos porciones de sulfuro de carbono de 150 ml. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y después con agua; se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, y se eliminó el disolvente a vacío, quedando un residuo de 255 g, que se sometió a destilación fraccionada a dos grados de vacío:

Fracción I: 147 g de t. eb. 79-80°C (14 Torr.; t. baño 135-140°C).

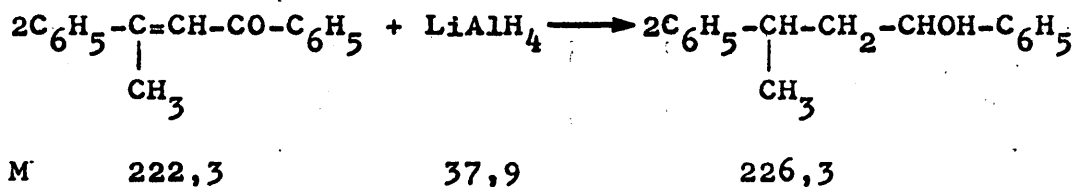
Fracción II: 105 g de t. eb. 154-155°C (0,8 Torr.; t. baño 200°C).

La primera fracción, incolora, estaba constituida por acetofenona sin reaccionar. La segunda, de color amarillo brillante, por dipnona.

Rendimiento sobre la acetofenona puesta : 42,5%.

Rendimiento sobre la acetofenona desaparecida : 94%.

#### (b) Reducción de la dipnona



En un matraz de dos bocas, de dos litros de capacidad, provisto de agitador magnético, embudo de adición y refrigerante de reflujo, con todas las salidas al exterior protegidas por tubos de  $\text{CaCl}_2$ , se introdujo una suspensión de 13 g (0,343 moles) de tetrahidruroaluminato de litio \* en 240 ml de éter absoluto. Seguidamen-

---

\* Purum : Fluka A.G. Buchs SG. Suiza.

te, mientras se agitaba, se añadieron 105 g (0,472 moles) de dipnona disueltos en 300 ml de éter absoluto, a velocidad suficiente para mantener un reflujo suave. Terminada la adición, se mantuvo el sistema a reflujo sobre baño de agua durante 4 horas. Finalmente, se añadieron 15 ml de etanol, para destruir el exceso de reactivo. La mezcla de reacción se hidrolizó añadiendo 750 ml de  $H_2SO_4$  2N a 0°C. Se decantó la fase etérea y la acuosa se extrajo con dos porciones de éter de 100 ml. Los extractos etéreos reunidos se lavaron sucesivamente con sendas porciones de 100 ml de agua, solución saturada de  $NaHCO_3$  y agua. Se dejaron secar sobre  $MgSO_4$  anhidro y se eliminó el disolvente a vacío, quedando un residuo bruto de 101 g, que se destiló a vacío, recogiendo las siguientes fracciones:

Fracción I: 6,4 g de t. eb. 45-130°C (0,6 Torr; t. baño 100-165°C).

Fracción II: 56,8 g de t. eb. 131-145°C (0,6 Torr; t. baño 165-175°C).

Quedó un residuo indestilable.

La fracción II, ligeramente amarillenta, se redestiló cuidadosamente a vacío, recogiendo como bueno el destilado entre 135-140°C (0,6 Torr; t. baño 170°C). Analizado por C.G.L.\* , resultó estar constituido por los isómeros del 1,3-difenilbutanol-1 exclusivamente. Obtenidos: 53,6 g. Rendimiento: 50%. Este producto se utilizó para la preparación de los ftalatos ácidos (Sección 2.1.1.).

## 2. S E P A R A C I O N .

Entre los métodos que se emplean para la separación de los alcoholes acíclicos diastereómeros a partir de las mezclas que de los mismos se obtienen en sus

---

\* Condiciones de valoración de la mezcla de diastereómeros (Sección 3.2.1.).

reacciones de síntesis, la cristalización fraccionada de sus derivados sólidos sigue siendo, pese a constituir un trabajo lento y tedioso, el más comúnmente utilizado.

Una de sus variantes, desarrollada por Cram (14), se basa en el hecho empírico de que el ftalato áci de uno de los diastereómeros, que no puede afirmarse en principio que sea el mismo en todos los casos estudiados, es menos soluble en la mezcla acetato de etilo-éter de petróleo que el del otro, en tanto que el 3-nitroftalato ácido de este último es, a su vez, menos soluble en la misma mezcla de disolventes, que el del primer alcohol separado previamente en su mayor parte.

Otra variante, de la que disponíamos de antecedentes inmediatos en este grupo de trabajo (15), consiste en el desdoblamiento de unos mismos derivados (ftalatos ácidos, 3,5-dinitrobenzatos, etc.) por cristalización fraccionada en distintos disolventes. Eligiendo éstos o sus mezclas de manera adecuada se puede conseguir la cristalización preferente de uno u otro de los diastereómeros.

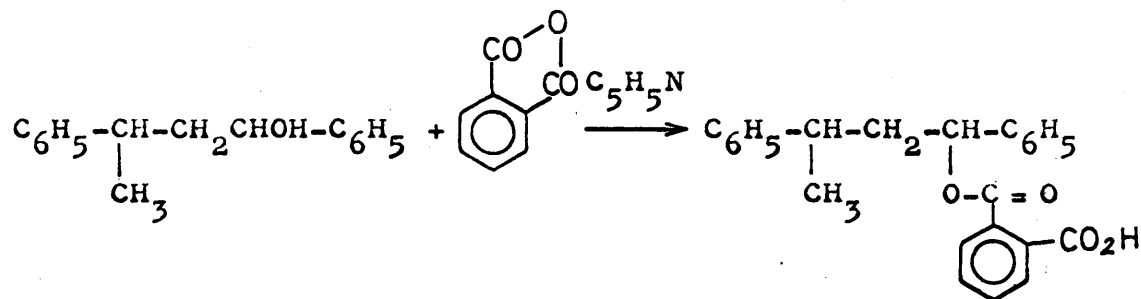
En nuestro caso intentamos primero la cristalización fraccionada de los ftalatos ácidos, consiguiendo de esta manera separar uno de los diastereómeros (Fi-

gura 5). Más adelante, por cristalización de los 3,5-di  
nitrobenzoatos se consiguieron separar los dos (Figura  
6).

A continuación se describen los métodos de es  
terificación, cristalización fraccionada e hidrólisis  
que se utilizaron, así como diversos intentos de separa  
ción por procedimientos cromatográficos.

## 2.1. Ftalatos ácidos.

### 2.1.1. Preparación.



M            226,3                    148,1    79,1            374,4

En un matraz de 100 ml provisto de un refrige  
rante de reflujo con la salida al exterior protegida por  
un tubo de  $\text{CaCl}_2$ , se introdujeron 21,0 g (0,142 moles)  
de anhídrido ftálico\*, 31,8 g (0,141 moles) de 1,3-dife

---

\* Recristalizado dos veces en cloroformo: se obtiene  
una disolución de anhídrido ftálico en cloroformo sa  
turada a temperatura ambiente, Se elimina por desti  
lación la mitad del disolvente y se deja crista  
lizar en nevera . P.f. 131-2°C.

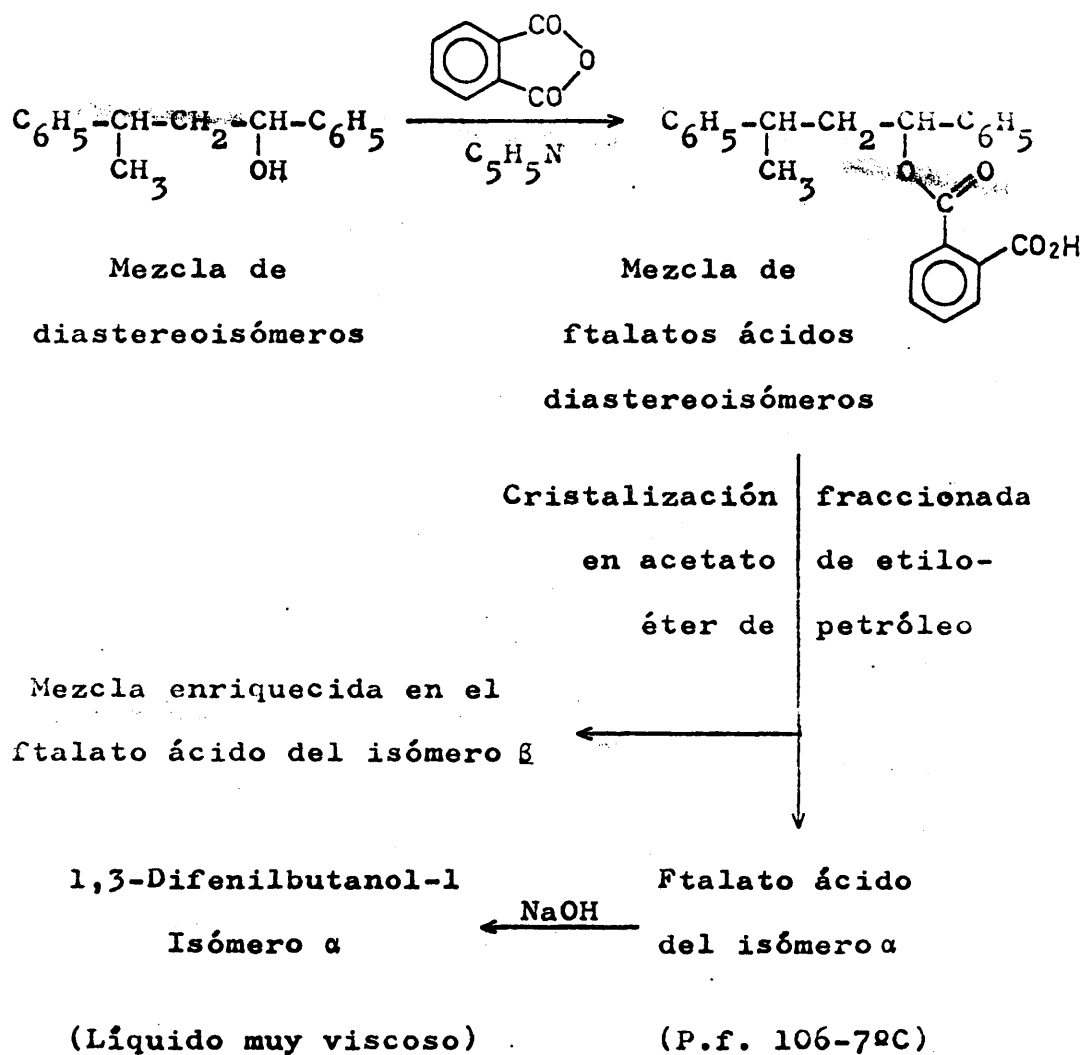


FIGURA 5 .

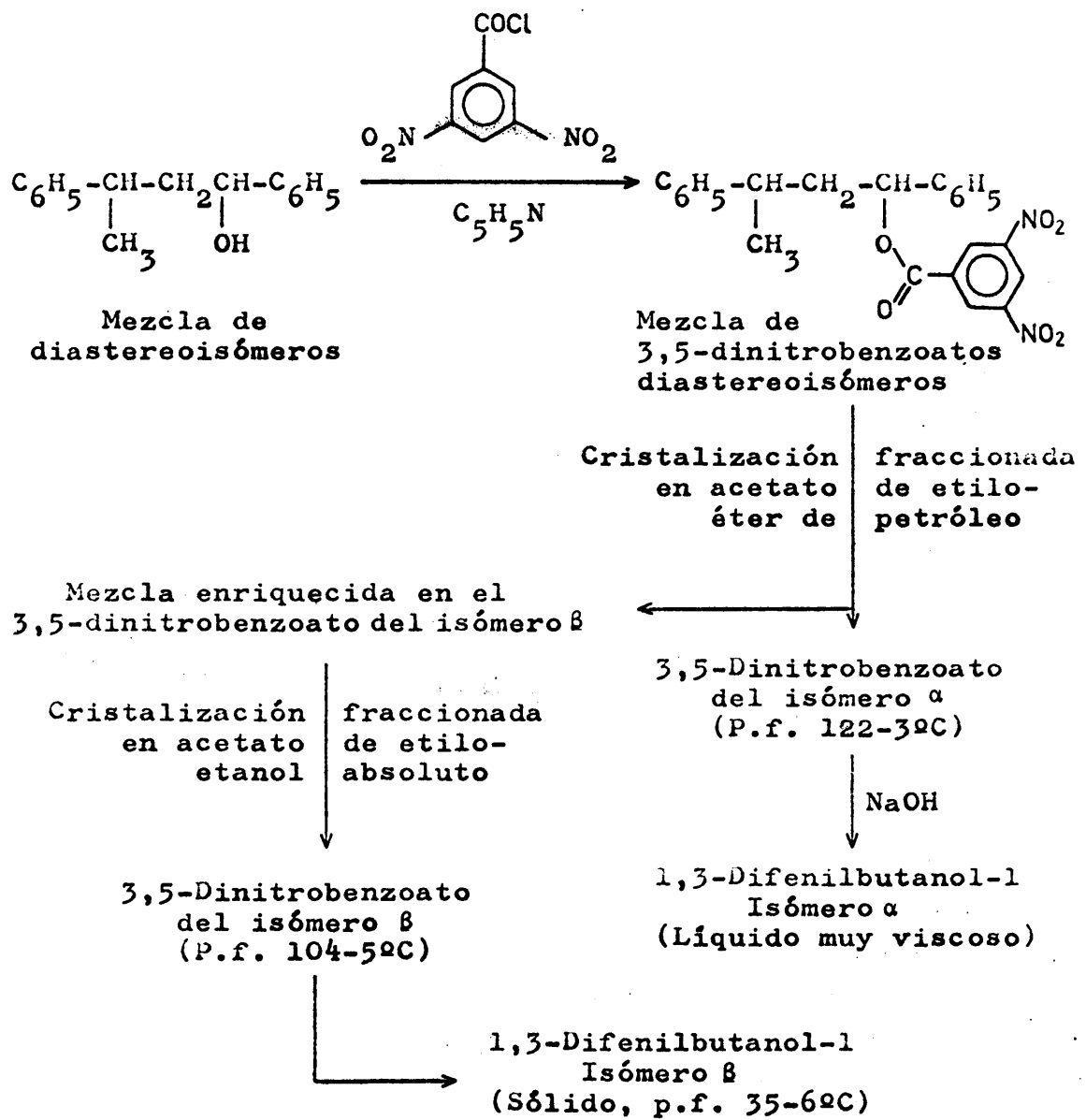


FIGURA 6 .

250  
nilbutanol-1 \*\* y 28,5 g (0,350 moles) de piridina anhidra. La mezcla se calentó en un baño de aceite de silicona a 130-140°C durante 2 y  $\frac{1}{2}$  horas y después se dejó enfriar. La mezcla de reacción se vertió sobre 700 ml de  $H_2SO_4$  2N, a 0°C, se añadieron 250 ml de éter y se agitó magnéticamente durante 10 minutos. Se decantó la fase etérea y se lavó repetidas veces con agua hasta que ésta no dió reacción ácida. A continuación se agitó vigorosamente con exceso de solución saturada de  $NaHCO_3$ . Al dejar reposar se separan tres fases: la superior, etérea\*\*\*; la inferior, acuosa\*\*\*\*, y la intermedia, constituida por la sal sódica del ftalato solvatada conjuntamente por moléculas de agua y éter. Aislada esta fase intermedia se diluyó en tres volúmenes de  $H_2O$  destilada, se aciduló con  $H_2SO_4$  2N a 0°C y se extrajo con 250 ml de éter. Los extractos etéreos se lavaron con agua hasta neutralidad y se dejaron secar sobre  $MgSO_4$  anhidro; el disolvente se eliminó a vacío sobre baño de agua, quedando un residuo de 47,1 g. Rendimiento 90%.

#### 2.1.2. Cristalización fraccionada.

La mezcla de ftalatos ácidos diastereómeros por encima de 50°C era un aceite ligeramente amarillento y muy viscoso. Al dejarla alcanzar la temperatura ambiente quedaba convertida en un sólido vítreo, no cristalino, sin punto de fusión concreto. Se ensayó su solubilidad en los disolventes orgánicos habituales. Totalmente miscible a temperatura ambiente con: benceno, tetracloruro de carbono, cloroformo, acetato de etilo, acetona, metanol y etanol. En éter de petróleo ligero resultó prácticamente insoluble.

Se intentó su cristalización en mezclas etanol-agua, precipitando en forma de aceite. En mezclas de

---

\*\* Obtenido por reducción de dipnona. (Sección 1.4.4.).

\*\*\* Esta fase etérea, lavada con  $H_2O$ , secada con  $MgSO_4$  y eliminado el disolvente, dejó un residuo amarillento de 0,40 g.

\*\*\*\* Esta fase acuosa, trabajada como se indica para la fase intermedia, no dejó residuo orgánico significativo.

acetato de etilo-éter de petróleo se logró su cristalización parcial, consiguiendo aislar uno de los isómeros. La concentración de las primeras aguas madres y adición de más éter de petróleo provocó la precipitación de aceites, aun a diluciones relativamente grandes y procesos de enfriamiento muy lentos (en grandes baños de agua).

La cristalización parcial se logró disolviendo la mezcla de ftalatos (40 g) en 50 ml de acetato de etilo calentando a ebullición, y añadiendo en caliente éter de petróleo \* hasta una ligera turbidez; se calentó de nuevo a ebullición y se dejó cristalizar primero a temperatura ambiente y a continuación en nevera durante 36 horas. Una vez obtenidos los primeros cristales, en adelante se emplearon las mínimas cantidades de acetato de etilo necesarias para disolverlos a ebullición.

A las aguas madres procedentes de las cristalizaciones segunda y sucesivas se les eliminó por completo la mezcla de disolventes con el fin de controlar mejor las proporciones soluto/mezcla de disolventes..

Se ha utilizado la sistemática habitual de cristalización fraccionada (16).

Todas las aguas madres con las que no se prosiguió la cristalización fraccionada se reunieron y se eliminó el disolvente a vacío, quedando un residuo de 30,5 g.

Se intentó su cristalización en forma de sal amónica, disolviéndolo en su peso en alcohol y pasando corriente de  $\text{NH}_3$  gaseoso. Se observó un desprendimiento moderado de calor; pero, pese a sucesivas concentraciones, no se apreció la aparición de ningún precipitado cristalino. Análogos resultados se obtuvieron utilizando como disolvente tetracloruro de carbono.

En vista de ello, se concentró a sequedad con el fin de hidrolizar y recuperar la mezcla de carbino - les diastereómeros no separados.

Al ftalato de punto de fusión  $106-72^\circ\text{C}$  se le denominó ftalato ácido  $\alpha$ . Se caracterizó por sus cifras analíticas y por su espectro de absorción IR (nº 10 de la Colección).

---

\* C.A.M.P.S.A.; t. eb.  $50-70^\circ\text{C}$ . Ambos disolventes utilizados se purificaron según A.J. Vogel (2).



The flowchart illustrates the chemical synthesis of 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine (C<sub>8</sub>) from 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine (C<sub>1</sub>). The synthesis involves multiple steps, including reactions with acetone, acetic acid, and various chlorinated intermediates, leading to the final product C<sub>8</sub>.

**Key Intermediates and Reagents:**

- C<sub>1</sub>**: 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine (C<sub>1</sub>)
- C<sub>2</sub>**: 15.40 g (C<sub>2</sub><sup>1</sup>(104-60C))
- C<sub>3</sub>**: 14.10 g (C<sub>3</sub><sup>2</sup>(105-78C))
- C<sub>4</sub>**: 10.90 g (C<sub>4</sub><sup>3</sup>(106-79C))
- C<sub>5</sub>**: 2.95 g (C<sub>5</sub><sup>4</sup>(106-79C))
- C<sub>6</sub>**: 0.62 g (C<sub>6</sub><sup>5</sup>(106-79C))
- C<sub>7</sub>**: 0.76 g (C<sub>7</sub><sup>6</sup>(105-79C))
- C<sub>8</sub>**: 0.61 g (C<sub>8</sub><sup>7</sup>(106-79C))

**Reagents and Conditions:**

- Acetone**: Used in several steps, including the reaction of C<sub>1</sub> with C<sub>2</sub> and C<sub>3</sub> with C<sub>4</sub>.
- Acetic Acid**: Used in the reaction of C<sub>5</sub> with C<sub>6</sub>.
- Chlorinated Intermediates**: Various chlorinated compounds (C<sub>1</sub><sup>1</sup>, C<sub>2</sub><sup>1</sup>, C<sub>3</sub><sup>2</sup>, C<sub>4</sub><sup>3</sup>, C<sub>5</sub><sup>4</sup>, C<sub>6</sub><sup>5</sup>, C<sub>7</sub><sup>6</sup>) are used as reagents in different steps.

**Reaction Steps:**

- C<sub>1</sub> reacts with C<sub>2</sub> to form C<sub>3</sub>.
- C<sub>3</sub> reacts with C<sub>4</sub> to form C<sub>5</sub>.
- C<sub>5</sub> reacts with C<sub>6</sub> to form C<sub>7</sub>.
- C<sub>7</sub> reacts with C<sub>8</sub> to form the final product C<sub>8</sub>.

| <u>Microanálisis del ftalato ácido</u> : | <u>C</u> | <u>H</u> |
|--|----------|----------|
| Calculado para $C_{24}H_{22}O_4$         | 77,00    | 5,88     |
| Hallado                                  | 77,38    | 5,93     |

### 2.1.3. Saponificación.

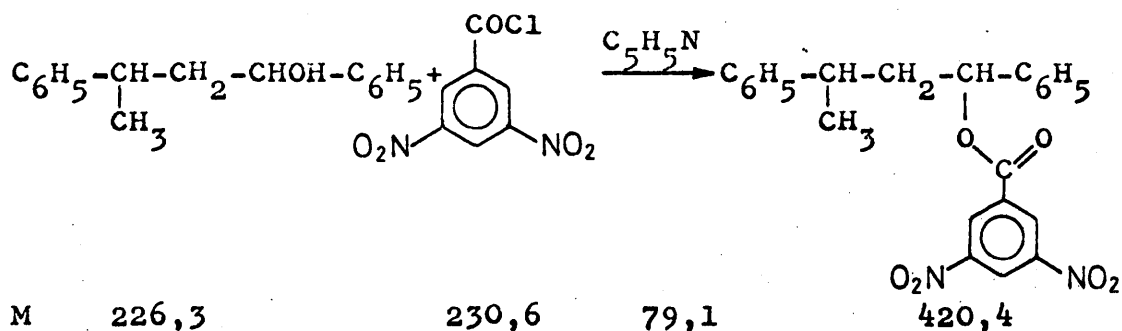
El monoéster ftálico separado por cristalización se saponificó para regenerar el carbinol correspondiente, hirviendo a reflujo durante 15 horas cantidades proporcionales a 1 mol de ftalato y 4 moles de NaOH en 800 ml de agua destilada. La mezcla de reacción se extrae con éter, se seca sobre  $MgSO_4$  anhidro y el producto resultante se destila a presión reducida:

A partir de 14,0 g (37,4 mmoles) del ftalato ácido  $\alpha$  se obtuvieron 7,47 g (33,0 mmoles) del carbinol  $\alpha$ , líquido incoloro, transparente y viscoso de t. eb.  $146^{\circ}C$  (0,90 Torr). Rendimiento 88%.

El residuo de 30,5 g (81,3 moles) de ftalatos recuperado de las aguas madres de la cristalización fraccionada - en forma de sales amónicas - se sometió a saponificación de manera análoga, obteniéndose 16,1 g (70,8 mmoles) de la mezcla de carbinoles, con t. eb.  $143-6^{\circ}C$  (0,95 Torr). Rendimiento 87%.

## 2.2. 3,5-Dinitrobenzoatos.

### 2.2.1. Preparación.



En un matraz de 100 ml provisto de un refrigerante de reflujo con la salida al exterior protegida por un tubo de  $\text{CaCl}_2$ , se introdujeron 26,1 g (0,113 moles) de cloruro de 3,5-dinitrobenzoilo\* y 25,5 g (0,113 moles) de 1,3-difenilbutanol-1\*\* disueltos en 40 g (0,50 moles) de piridina anhidra, apreciándose al mezclar los reactivos un intenso desprendimiento térmico. La mezcla se calentó en un baño de aceite de silicona a 105°C durante 2 horas y después se dejó enfriar. La mezcla de reacción se vertió sobre 1 l de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  2N, a 0°C, se añadieron 250 ml de éter y se agitó magnéticamente durante 10 minutos. El extracto etéreo se lavó sucesivamente con 100 ml de solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y 100 ml de agua, se dejó secar sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se eliminó el disolvente a vacío sobre baño de agua, quedando un residuo de 44,0 g. Rendimiento 93%.

Siguiendo el mismo procedimiento, a partir 16,1 g de la mezcla de carbinoles recuperada en la saponificación de los ftalatos ácidos que no se consiguieron cristalizar, se obtuvieron 28,2 g de la mezcla de 3,5-dinitrobenzoatos diastereómeros. Rendimiento 95%.

#### 2.2.2. Ensayos de separación cromatográfica.

##### (a) Cromatografía en capa fina.

Se desarrollaron varios cromatogramas sobre placas de gel de sílice\*\*\* utilizando como fases móviles ascendentes diversas mezclas de disolventes: acetato de etilo-éter de petróleo\*\*\*\* (50:50 y 30:70)\*\*\*\*\*,

---

\* Recientemente recrystalizado en tetracloruro de carbono. P.f. 68°C.

\*\* Obtenido por reducción de la cetona (Sección 1.4.1)

\*\*\* Gel de sílice G según Stahl (E. Merck AG. Darmsstadt.), para cromatografía en capa fina.

\*\*\*\* T. eb. 50-70°C.

\*\*\*\*\* Relaciones en volumen. Los disolventes comerciales utilizados se purificaron según A.I. Vogel (2).

benceno y bencenoéter de petróleo (80:20, 70:30, 60:40 y 50:50). En todos los casos, se obtuvo el revelar (pulverización con yodo en tetracloruro de carbono u observación directa en cámara oscura con luz U.V.) una única mancha intensa, algo alargada, correspondiente a la mezcla de los 3,5-dinitrobenzoatos diastereómeros sin separar, y un par de manchas débiles, debidas a trazas de impurezas presentes en el producto bruto.

El  $R_f$  global de la mancha principal aumentaba al hacerlo la polaridad de la fase móvil; pero su alargamiento relativo fué máximo con la mezcla menos polar benceno-éter de petróleo (50:50). El alargamiento de la mancha era indicio de una separación parcial. Por ello se procedió a continuación a realizar ensayos de cromatografía en columna.

(b) Cromatografía en columna.

En un primer ensayo, se utilizó una columna de 2 cm de diámetro interior, rellena de gel de sílice\* hasta una altura de 50 cm. Se introdujo una muestra de 3,5 g de la mezcla bruta de 3,5-dinitrobenzoatos disuelta en benceno y se eluyó con mezcla benceno-éter de petróleo (30:70) hasta que el frente coloreado llegó a la base de la columna. A partir de este momento, se recogieron fracciones de 300 ml a las que se eliminó el disolvente, observándose el aspecto, cantidad y punto de fusión cuando cristalizó, del residuo.

---

\* Gel de sílice para cromatografía. Tamaño de grano 0,05-0,2 mm. (E. Merck AG. Darmsdadt.).

| <u>Fracción</u> | <u>Residuo: Color</u> |       | <u>p. f.</u> |
|-----------------|-----------------------|-------|--------------|
| 1a              | Marrón                | 0,1 g | Aceite       |
| 2a              | Marrón                | 0,1 g | Aceite       |
| 3a              | Amarillo claro        | 0,1 g | Aceite       |
| 4a              | Amarillo claro        | 0,1 g | 92-1102C     |
| 5a              | Amarillo claro        | 0,2 g | 91-1102C     |
| 6a              | Amarillo claro        | 0,3 g | 90-1072C     |
| 7a              | Amarillo claro        | 0,4 g | 92-1062C     |
| 8a              | Amarillo claro        | 0,4 g | 90-1132C     |
| 9a              | Amarillo claro        | 0,4 g | 90-1132C     |
| 10a             | Amarillo claro        | 0,4 g | 90-1132C     |
| 11a             | Amarillo claro        | 0,4 g | 90-1132C     |
| 12a             | Amarillo claro        | 0,3 g | 92-1112C     |
| 13a             | Amarillo claro        | 0,1 g | 90-1102C     |
| 14a             | Amarillo claro        | 0,1 g | —            |

En la columna quedaron retenidas todavía impurezas coloreadas, presentes en la mezcla bruta original.

No se apreció la separación en ninguna de las fracciones de un diastereómero puro. El ensayo sirvió, no obstante, para separar la mezcla de 3,5-dinitrobenzoatos de las impurezas que les acompañaban, facilitando su cristalización, pues la mezcla bruta original no cristalizaba espontáneamente.

Un segundo ensayo, realizado en una columna de 2 cm de diámetro interior rellena de alúmina\* hasta una altura de 25 cm, con una muestra de 2,0 g de la mezcla de 3,5-dinitrobenzoatos disueltos en acetato de etilo-éter de petróleo (50:50), y eluida con acetato de etilo-éter de petróleo (5:95) condujo a resultados análogos.

### 2.2.3. Cristalización fraccionada.

#### (a) Ensayos previos.

Se ensayó la recristalización de las fraccio-

---

\* Alúmina para cromatografía. (E. Merck Ag. Darmsdadt.).

nes cristalinas obtenidas en los ensayos cromatográficos anteriores en distintos disolventes. La mezcla de los 3,5-dinitrobenzoatos diastereómeros resulta excesivamente soluble en frío en cloroformo, tetracloruro de carbono, benceno y acetato de etilo. En estos dos últimos disolventes, no obstante, se pueden aislar pequeñas cantidades de un isómero de punto de fusión elevado (121-2°C). Isómero DNB- $\alpha$ .

En el sulfuro de carbono, etanol y ácido acético es poco soluble en frío y bastante en el punto de ebullición del disolvente. Pero en ellos, tras cuatro recristalizaciones consecutivas no se apreciaron variaciones definidas en cuanto al intervalo de fusión de la muestra ensayada.

En éter de petróleo (p.e. 50-70°C), n-propanol y n-butanol es prácticamente insoluble en caliente.

Se ensayó el empleo de mezclas de disolventes de distinta polaridad. En mezclas de acetato de etilo-éter de petróleo (solución óptima 1:2 en volumen) se pudo aislar fácilmente el isómero de punto de fusión alto (121-2°C). Isómero DNB- $\alpha$ .

Utilizando mezclas de acetato de etilo-etanol

(relación óptima 2:1 en volúmen) se consiguió aislar ,  
tras mayor número de cristalizaciones que en el caso an-  
terior un isómero de punto de fusión bajo (103-104°C).  
Isómero DNB- $\beta$  .

El etanol empleado debe ser absoluto pues si  
no la purificación marcha más lentamente. Con mezclas de  
acetato de etilo-n-propanol y acetato de etilo-n-buta -  
nol se consiguen resultados análogos, pero tras un ma -  
yor número de cristalizaciones.

(b) Procedimientos preparativos.

La mezcla bruta de 3,5-dinitrobenzoatos diastereómeros por encima de 60°C era un aceite amarillo in  
tenso muy viscoso. Al dejarla alcanzar la temperatura am  
biente quedaba convertido en un sólido vítreo no crista  
lino, sin punto de fusión concreto.

Se reintegraron a ella todas las muestras pro  
cedentes de los ensayos anteriores (salvo las fraccio -  
nes de ambos diastereómeros puros), se disolvió en 50 ml  
de acetato de etilo calentando a ebullición y se añadió  
en caliente éter de petróleo hasta la aparición de una  
ligera turbidez; se calentó a ebullición y, sembrado con  
un cristalito del isómero DNB- $\alpha$  se dejó cristalizar, pri  
mero a temperatura ambiente y a continuación en nevera  
durante 12 horas. En las sucesivas recristalizaciones se  
utilizaron las siguientes proporciones: 1 g de crista -  
les: 1 ml de acetato de etilo: 2 ml de éter de petróleo.

A las aguas madres procedentes de las sucesi-  
vas cristalizaciones se les eliminó por completo la mez-  
cla de disolventes con el fin de controlar mejor las pre  
paraciones soluto/mezcla de disolventes.

Las fracciones de punto de fusión suficiente-  
mente bajo (en las que se había concentrado el isómero  
DNB-  $\beta$  ) se recristalizaron en acetato de etilo-etanol ab

soluto, utilizando las siguientes proporciones: 1 g de cristales: 1 ml de acetato de etilo: 0,5 ml de etanol ab soluto, procediendo de manera análoga a como se realizó anteriormente, excepto que las siembras se efectuaron con el DNB- $\beta$  .

Se ha utilizado la sistemática habitual de cris talización fraccionada (16).

Tras este primer ciclo de cristalizaciones frac cionadas, los residuos de aguas madres muy coloreadas, en las que estaban acumuladas las impurezas presentes en la mezcla bruta original, se purificarón pasándolos a tra - vés de una columna de 3 cm de diámetro interior rellena de gel de sílice hasta una altura de 40 cm y eluyendo con mezcla de benceno-éter de petróleo 50:50. La mezcla puri ficada de esta manera, se unió a los residuos de todas las demás aguas madres sobrantes del ciclo anterior, y a la mezcla bruta de 3,5-dinitrobenzoatos obtenidos a par - tir de la mezcla de carbinoles recuperada en la saponifica - ción de los ftalatos ácidos no cristalizados \*, y se rea - lizó un nuevo ciclo similar de cristalizaciones frac cio - nadas.

Tras otros dos ciclos de cristalizaciones frac cionadas, se reunieron todas las fracciones de punto de fusión 122-123°C, y recrystalizadas finalmente dieron 20,2 g del 3,5-dinitrobenzoato- $\alpha$  , p.f. 122,5-123°C.

La cristalización final de todas las frac cio - nes de punto de fusión 104-105°C dieron 13,6 g del 3,5 - dinitrobenzoato- $\beta$  , p.f. 104,5-105°C.

Ambos diastereoisómeros fueron caracterizados por sus cifras analíticas y espectros I.R. y de R.M.N. (Nos. 11-14 de la Colección).

Microanálisis:

|                                     | <u>C</u> | <u>H</u> | <u>N</u> |
|-------------------------------------|----------|----------|----------|
| Calculado para $C_{23}H_{20}N_2O_6$ | 65,71%   | 4,79%    | 6,66%    |
| Hallado (3,5-DNB- $\alpha$ )        | 65,69%   | 4,74%    | 6,71%    |
| Hallado (3,5-DNB- $\beta$ )         | 65,90%   | 4,83%    | 6,60%    |

---

\* Secciones 2.1.3. y 2.2.1.



Recristalizaciones efectuadas en merca de  
acetato de etilo-ter de petróleo. ★

Recrietalizaciones efectuadas en mezcla de acetato de etilo-etanol absoluto.



#### 2.2.4. Saponificación.

Los 3,5-dinitrobenzoatos separados por cristalización fraccionada se saponificaron para regenerar los carbinoles correspondientes hirviendo a reflujo durante 15 horas cantidades proporcionales a 1 mol de éster 1 mol de NaOH, 1 mol de KOH, 700 ml de agua destilada y 700 ml de metanol. La mezcla de reacción, de color pardo-violeta, se extrajo con éter, se lavaron los extractos etéreos con agua, se dejaron secar sobre  $MgSO_4$  anhidro, se eliminó el disolvente a presión reducida y el producto resultante destiló a vacío.

A partir de 19,80 g (47,1 mmoles) del 3,5-dinitrobenzoato  $\alpha$ , se obtuvieron 9,50 g (41,9 mmoles) del carbinol  $\alpha$ , líquido incoloro, transparente y viscoso de t. eb.  $146^{\circ}C$  (0,90 Torr). Rendimiento 89%.

Sus espectros IR y RMN mostraron su identidad con el previamente obtenido por saponificación del ftalato ácido  $\alpha$ .

A partir de 13,20 g (31,4 mmoles) del 3,5-dinitrobenzoato  $\beta$ , se obtuvieron 6,11 g (27,0 mmoles) del carbinol  $\beta$ , líquido incoloro, transparente y viscoso, de t. eb.  $143^{\circ}C$  (0,95 Torr). Rendimiento 86%. Al cabo de 6 meses solidificó espontáneamente en una masa cristalina de p.f.  $35-36^{\circ}C$ .

El microanálisis cuantitativo de los dos carbinoles diastereómeros aislados dio por resultados:

|                                | <u>C</u> | <u>H</u> |
|--------------------------------|----------|----------|
| Calculado para $C_{16}H_{18}O$ | 84,91    | 8,02     |
| Hallado para carbinol $\alpha$ | 84,77    | 7,95     |
| Hallado para carbinol $\beta$  | 84,70    | 7,96     |

Sus espectros IR y de RMN (a 60 y a 100 MHz) pueden verse en la Colección (Nos. 15 a 20).

## VALORACION.

### 3.1. Elección del procedimiento.

El problema de determinar la composición en isómeros  $\alpha$ - y  $\beta$ - de los productos obtenidos en las síntesis objeto de este estudio se ha resuelto por medio de la cromatografía gas-líquido (C.G.L.). Otros métodos clásicos, utilizados para valorar mezclas de diastereómeros son los gravimétricos y los espectroscópicos.

Los métodos gravimétricos deberían ser teóricamente los más exactos, siempre que fuera posible separar cuantitativamente y de una manera relativamente sencilla los compuestos a valorar. Como esta situación se da pocas veces cuando se trata con diastereómeros acíclicos el método ha tenido una aplicación más bien limitada a casos en que se daba tan favorable condición o, no alcanzándose la separación cuantitativa, se trataba sólo de obtener una estimación aproximada de las proporciones, notablemente diferentes, de ambos estereoisómeros. Cuando, para mejorar la facilidad de separación, se recurre a la valoración de derivados de las propias sustancias problema, se introduce una nueva causa de error pues no siempre se puede garantizar que la reacción de obtención de los derivados transcurra con igual

rendimiento, para ambos diastereómeros.

Los métodos espectroscópicos normalmente resultan, tan de hecho, mas exactos que los gravimétricos. Su aplicación requiere, no obstante que la mezcla a valorar esté libre de cualquier otra sustancia extraña que pudiera absorber radiaciones en las regiones elegidas para la valoración, por lo que en la práctica suele exigir una purificación previa del producto bruto de la reacción con el fin de obtener la mezcla de estereoisómeros libre de impurezas. Esto arrastra consigo un ligero fraccionamiento y modificación de las proporciones de los isómeros a valorar, lo que inhabilita al método si la razón de uno a otro no sobrepasa el valor de 1,5. Como única excepción podríamos citar las valoraciones basadas en la espectrografía de resonancia magnética nuclear (RMN), pues dada la simplicidad de estos espectros, es relativamente fácil encontrar una región de valoración donde las posibles impurezas presentes no perturben.

En nuestro caso, no ha sido posible su aplicación porque los espectros de cada uno de los isómeros registrados por separado (véanse espectros 17 y 18 de la Colección) presentaban señales de resonancia en regiones muy próximas, de manera que hubiesen interferido en la mezcla. Por otra parte, con este método no se suelen obtener

los porcentajes de cada diastereómero con un error absoluto menor de  $\pm 2$ , lo que en nuestro caso hubiera conducido a unos resultados inciertos.

Por su parte, la valoración mediante la C.G.L. presenta la doble ventaja de carecer de todo este conjunto de limitaciones previas de los métodos anteriores y de conducir a resultados de mayor precisión.

Su aplicación debe efectuarse, en consecuencia, siempre que sea técnicamente posible. A este respecto cabe citar un único inconveniente y es que si bien existe una serie de principios generales que pueden guiar en la búsqueda del tipo de columna y de condiciones apropiadas para una buena valoración, su hallazgo para cada caso concreto, está sujeto todavía a una buena dosis de empirismo.

### 3.2. Descripción del método utilizado.

Las técnicas cuantitativas utilizadas en C.G. L. se basan en la existencia de una proporcionalidad entre las áreas o alturas de los picos del cromatograma y las cantidades inyectadas de los respectivos componentes de la mezcla. El caso más sencillo de su aplicación lo constituye la medida de áreas o alturas de picos bien resueltos, es decir, lo suficientemente separados para que

ninguno influya sobre la altura del otro. Cuando esto no ocurre es preciso utilizar un resolovedor automático de picos o bien efectuar la medida de áreas o alturas aparentes y relacionarlas con las cantidades de cada componente mediante un calibrado previo, en condiciones reproducibles.

Nuestros primeros intentos se dirigieron ha -  
cia el hallazgo de una columna y condiciones de trabajo  
que nos situasen en el primer caso, aunque sin resulta-  
dos positivos.

### 3.2.1. Condiciones de operación.

Jacques y col. han realizado la valoración de  
ambos diastereómeros de 1,3 difenilbutanol-1 por C.G.L.;  
pero en su publicación (12) no se especifica la técnica  
cuantitativa utilizada ni se alude a posibles dificulta  
des experimentales encontradas en la valoración de lo que  
parece deducirse que en las condiciones para ellos espe  
cificadas la resolución entre los picos correspondien -  
tes a ambos diastereómeros es perfecta.

Por nuestra parte, utilizando una columna y  
condiciones similares (véase Tabla I) no hemos podido lo  
grar una resolución total habiendo encontrado que debi-

do a la asimetría de los picos, el del isómero con mayor tiempo de retención monta un poco sobre la cola del isómero que se eluye primero, de manera que éste contribuye ligeramente a la altura de aquél. Es de notar,, no obstante, que la razón de tiempos de retención de uno y otro isómero encontrada por Jacques y por nosotros son sensiblemente las mismas.

Respecto a los ensayos efectuados con el fin de encontrar condiciones óptimas, cabe decir que la disminución del flujo del gas portador, la disminución de la temperatura o la utilización de dos columnas de 2 m puestas en serie, tuvieron efectos cualitativos similares: aumentos absolutos notables en los tiempos de retención de ambos diastereómeros y en la separación entre sus picos pero muy ligero aumento en la razón de sus tiempos de retención. Simultáneamente los picos se ensanchaban por lo que no se consiguió eliminar completamente el cabalgamiento del segundo sobre el primero.

Respecto a la utilización de condiciones ex-tremas, nos encontramos con dos límites de orden práctico: a) Si se intentaba lograr la máxima separación, los picos se ensanchaban tanto que llegaban a ser mas anchos que altos. De hecho su altura era tan pequeña que su medida se hubiera visto afectada por errores relativos con

TABLA I

Condiciones utilizadas para la valoración de los esteroisómeros del 1,3-difenilbutanol-1 por C.G.L.

| A  |  | B   |   | C |  |
|--|--|---|---|---|--|
| Aparato  | Aerograph 200  | Fraktometer F-7<br>(Perkin-Elmer)                         | Fraktometer F-7<br>(Perkin-Elmer)                               |   |  |
| Detector   | FID *  | FID *   | FID *   |   |  |
| Columna  | 3<br>1/8<br><br>BDS 10 % **<br>Chromosorb W<br>60/80 | 2<br>1/8<br><br>BDS 10 % **<br>Chromosorb G<br>W-AW 60/80 | (2 + 2)<br>1/8<br><br>BDS 10 % **<br>Chromosorb G<br>W-AW 60/80 |   |  |
| Gas portador   | He<br>30   | N <sub>2</sub><br>65 <sup>2</sup>                         | N <sub>2</sub><br>30-120  |   |  |
| Flujo (ml/min)   | 203  | 203   | 195-207   |   |  |
| Temperatura (°C)   | 203  | 203   | 195-207   |   |  |
| Razón de tiempos de retención (t <sub>2</sub> /t <sub>1</sub> ). | 1,11   | 1,12  | 1,10-1,15   |   |  |

A: Condiciones utilizadas por Jacques y col. (12).

B: Condiciones utilizadas en este trabajo.

C: Otras condiciones ensayadas (este trabajo).

\* FID : Detector de ionización de llama.

\*\* BDS 10% : Polisuccinato de butanodiol al 10% en peso sobre el soporte.



siderables. Si para aumentar su altura se inyectaban mayores cantidades de muestra, ello conducía a aumento de las colas y por tanto del cabalgamiento.

b) En las condiciones de máxima separación la duración del registro de cada cromatograma era excesivamente larga. A modo de ejemplo señalamos a continuación dos casos extremos, comparados con las condiciones utilizadas.

| Longitud<br>de<br>columna | Flujo N <sub>2</sub> | Temperatura | Duración<br>del<br>registro | Razón<br>tiempos<br>retencion |
|---------------------------|----------------------|-------------|-----------------------------|-------------------------------|
| 2 m                       | 65 ml/min            | 203°        | 40 min                      | 1,12                          |
| 2 m                       | 30 ml/min            | 200°        | 90 min                      | 1,15                          |
| (2 + 2)m                  | 100 ml/min           | 207°        | 100 min                     | 1,13                          |

Como se necesitaban unas 2 horas para la estabilización de las condiciones de operación, estos tiempos de registro tan grandes hacia imposible la comparación de las medidas de los puntos de valoración con los de calibración en el mismo día.

Por estos motivos se adoptaron las condicio - nes intermedias reseñadas, con las que evitaban las desventajas anteriores perdiendo muy poco en resolución.

### 3.2.2. Técnica cuantitativa.

En la Figura 7 se muestra el aspecto típico de los picos correspondientes a ambos diastereómeros en las condiciones utilizadas para la valoración, así como la descomposición en los picos individuales. Esta descomposición la hemos realizado admitiendo el mismo comportamiento para los comienzos y las colas de ambos picos.

Como técnica de trabajo para la calibración-valoración se ha adoptado la de relacionar la razón de alturas aparentes de los picos con el tanto por ciento en peso de uno de los isómeros en la mezcla de ambos.

No se ha adoptado la medida de magnitudes (área o altura de picos) reales ya que, careciendo de un resolutor automático de picos, ello exigiría la resolución manual según se indica en la Figura 7. Esto representa un trabajo largo y tedioso, no apto para ser realizado en grandes series y que además introduce errores subjetivos debidos al operador.

Por otra parte, dado el cabalgamiento de los picos, la medida de áreas aparentes mediante el planímetro hubiera conducido a resultados poco reproducibles.

Si representamos por  $H_i$  las alturas reales y

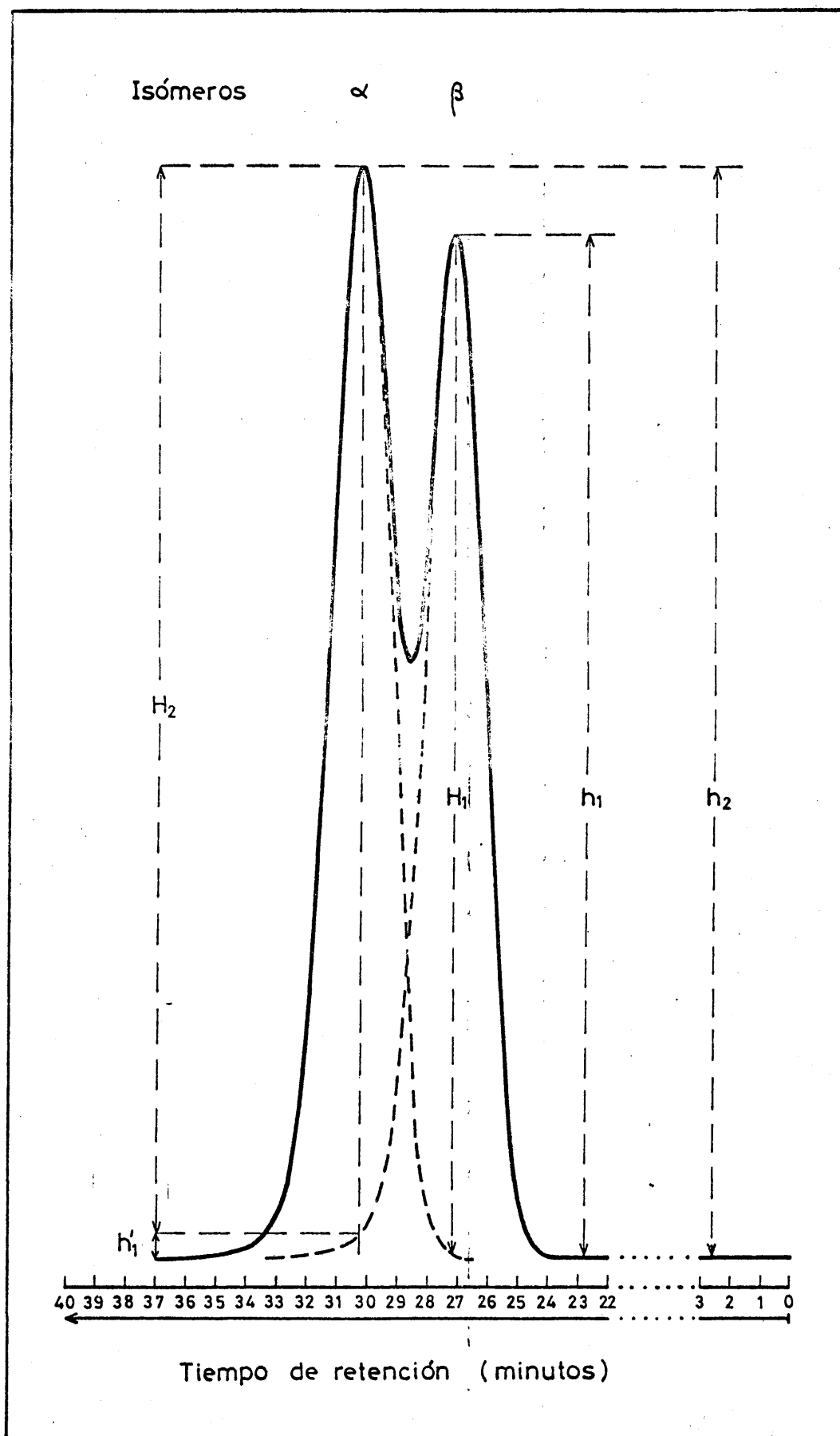


FIGURA 7 .

por hi las aparentes tendremos según la Figura 7

$$h_1 = H_1 \quad /1/$$

$$h_2 = H_2 + h'_1 \quad /2/$$

siendo  $h'_1$  la altura residual del pico 1 en el tiempo de retención del pico 2 .

La altura real de cada pico es proporcional a la cantidad de la sustancia correspondiente inyectada. Si representamos a esa cantidad por  $m_i$  y por  $f_i$  los factores de proporcionalidad, tendremos que:

$$H_1 = f_1 m_1 \quad /3/$$

$$H_2 = f_2 m_2 \quad /4/$$

Los factores  $f_i$ , son, por propia naturaleza , constantes. La altura residual del 1 ,  $h'_1$ , tal como se ha definido, será también proporcional a la cantidad de sustancia  $m_1$ , inyectada.

$$h'_1 = f'_1 m_1 \quad /5/$$

El factor  $f'_1$ , es un parámetro que depende en este caso de la forma de la cola de los picos. Si ésta es siempre la misma, se convierte en constante.

Dividiendo la ecuación /2/ por la /1/ y susti

tuyendo las ecuaciones /3/, /4/ y /5/, tendremos:

$$\frac{h_2}{h_1} = \frac{f_2}{f_1} \frac{m_2}{m_1} + \frac{f'_1}{f_1} = k \frac{m_2}{m_1} + k' \quad /6/$$

Si representamos por  $p_i$  el porcentaje de cada diastereómero en la mezcla de ambos, tendremos, por definición:

$$P_1 = \frac{m_1}{m_1 + m_2} \cdot 100 \quad /7/$$

$$P_2 = \frac{m_2}{m_1 + m_2} \cdot 100 \quad /8/$$

$$P_1 + P_2 = 100 \quad /9/$$

Combinando las ecuaciones /6/, /7/, /8/ y /9/, encontramos la relación que liga a la relación de alturas aparentes, con el porcentaje de uno de los isómeros en la mezcla, según se indica en las ecuaciones /10/ y /11/.

$$\frac{h_2}{h_1} = k \frac{P_2}{100 - P_2} + k' \quad /10/$$

$$\frac{h_2}{h_1} = k \frac{100}{P_1} - 1 + k' \quad /11/$$

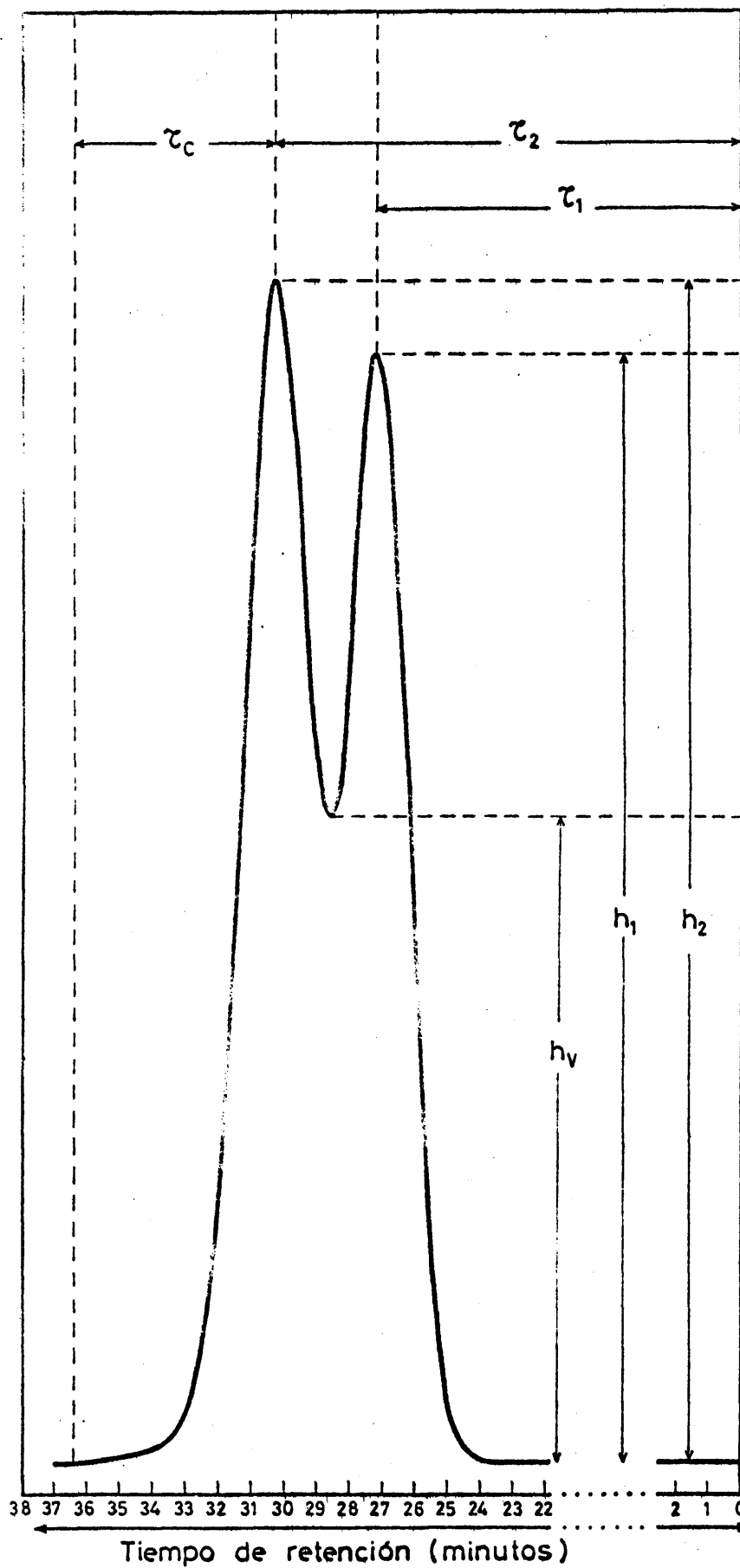
### 3.2.3. Precauciones adoptadas para asegurar la reproducibilidad de resultados.

De las ecuaciones anteriores se deduce que para poder utilizar una representación del cociente de alturas aparentes frente al porcentaje de uno de los isómeros en la mezcla es necesario que  $f'_1$  y por tanto  $k'_1$  sean efectivamente constantes.

En la práctica se encontró que la forma de los picos, podía variar algo de un día para otro y a veces dentro del mismo día debido a factores imprecisables (tal vez pequeñas variaciones ocasionales de flujo que originasen alteraciones del régimen del fluido portador) lo que originaba que en los cromatogramas de una misma muestra, el cociente de alturas de picos variase algo. No se observó ninguna tendencia regular en tales variaciones, sino que ocurrían al azar, conduciendo unas veces al aumento y otras a la disminución de la cola de los picos.

Para obviar esta dificultad se recurrió a la imposición de unas normas previas de tipo geométrico que ayudasen a tipificar la forma de los picos y que cada cromatograma debía cumplir antes de ser aceptado para la valoración o calibración.

Cada uno de los parámetros a que se refieren



Condiciones  
impuestas  
para tipificar  
los cromatogramas

$$0,17 \leq \frac{\tau_c}{\tau_2} \leq 0,22$$

$$1,11 \leq \frac{\tau_2}{\tau_1} \leq 1,13$$

$$0,50 \leq \gamma \leq 0,60$$

(siendo  $\gamma = \frac{h_v}{h_2}$

si  $h_2 > h_1$ , ó

$\gamma = \frac{h_v}{h_1}$  si  $h_1 > h_2$ )

FIGURA 8 .

estas normas, que se representan esquemáticamente en la Figura 8, está relacionado de alguna manera con la extensión de la cola de los picos y/o su separación, por lo que el conjunto de ellos debe condicionar de una manera afectiva la reproducibilidad de los resultados.

En la práctica encontramos que procediendo de esta manera, la desviación relativa media en la determinación del cociente  $h_2/h_1$  en todo el conjunto de medidas para los cromatogramas procedentes de cada muestra fué siempre inferior al 1% lo que corresponde a un error absoluto de  $\pm 0,2$  en la determinación de los porcentajes de cada diastereómero.

Por otra parte, se comprobó también que para una misma muestra la relación  $h_2/h_1$  no dependía de la cantidad total de muestra inyectada dentro de intervalos muy amplios.

En la práctica se inyectaron cantidades de muestras que originaron alturas de picos que ocuparan la mayor parte de la escala del registro, para que los errores cometidos en la medida de las alturas fuesen despreciables.

Para la calibración se utilizaron muestras sintéticas de composición exactamente conocida obtenidas por



TABLA II

Cocientes de alturas aparentes de picos en cromatogramas de mezclas de  $\alpha$  - y  $\beta$ -1,3-difenilbutanol-1.

| Muestra * | Composición<br>% Isómero $\alpha$ | $h_2/h_1$<br>(media) $\times 10^3$ | Desviación<br>absoluta $\times 10^3$ | Desviación<br>cuadrática<br>media $\times 10^3$ | Número de<br>medidas |
|-----------|-----------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|---|----------------------|
| 1         | 40,79                             | 711                                | 11,2                                 | 13,4  | 6                    |
| 2         | 45,01                             | 852                                | 5,3                                  | 6,6   | 6                    |
| 3         | 50,05                             | 1.025                              | 6,1                                  | 9,2   | 6                    |
| 4         | 54,34                             | 1.194                              | 6,6                                  | 7,4   | 6                    |
| 5         | 59,70                             | 1.531                              | 22,8                                 | 27,5  | 8                    |
| 6         |                                   | 1.065                              | 10,5                                 | 11,4  | 8                    |
| 7         |                                   | 1.058                              | 9,6                                  | 11,4  | 6                    |
| 8         |                                   | 872                                | 5,0                                  | 6,4   | 8                    |

\* Muestras: 1-5, obtenidas sintéticamente mezclando los diastereómeros puros  
 6, producto bruto obtenido en la reacción:  $\text{PhCH(Me)CH}_2\text{COPh} + \text{LiAlH}_4$  —  
 7, producto bruto obtenido en la reacción:  $\text{PhCH(Me)CH}_2\text{CHO} + \text{PhMgBr}$  —  
 8, producto bruto obtenido en la reacción:  $\text{PhCH(Me)CH}_2\text{MgBr} + \text{PhCHO}$  —

mezcla de los diastereómeros puros, en proporciones que correspondían aproximadamente a contenidos del 40%, 45%, 50%, 55% y 60% en uno de ellos. Las composiciones de las muestras problema caen todas dentro de este intervalo.

Como medida de precaución, una vez que se hubo determinado la composición de cada muestra problema, se volvió a realizar una serie de medidas inyectando al ternativamente la muestra en cuestión y las muestras sin téticas de composición inmediatamente inferior y superior a la determinada, para asegurar que los cromatogramas estaban tomados en las mismas condiciones. Esta comprobación no exigió realizar ninguna rectificación de los valores ya establecidos.

### 3.3 Resultados obtenidos.

En la Tabla II se indican los valores encontrados en la medida del cociente de alturas aparentes de picos mediante el procedimiento y en las condiciones que acabamos de indicar.

Con los datos numéricos de esta tabla se construyó la curva de calibración-valoración indicada en la Figura 9.

Finalmente en la Tabla III se indican los por-

centajes de ambos diastereómeros de las muestras de composición desconocida, obtenidos por interpolación en la curva de la Figura 9, correspondientes a los productos brutos de las reacciones estudiadas.

TABLA III

| Sustrato asimétrico   | Reactivo                          | Isómero α<br>% | Isómero β<br>% |
|---|-----------------------------------|----------------|----------------|
| $\text{C}_6\text{H}_5-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$ | $\text{LiAlH}_4$                  | 51,3           | 48,7           |
| $\text{C}_6\text{H}_5-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{CHO}$                     | $\text{C}_6\text{H}_5\text{MgBr}$ | 51,1           | 48,9           |
| $\text{C}_6\text{H}_5-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2\text{MgBr}$                     | $\text{OCH}-\text{C}_6\text{H}_5$ | 45,7           | 54,3           |
| Error en las valoraciones : $\pm 0,2$   |                                   |                |                |

Dadas las precauciones adoptadas para conseguir la reproducibilidad de los resultados, la seguridad de éstos parece incuestionable. Los puntos obtenidos con máximo error corresponden a los extremos de la curva de calibración, que no han tenido que ser usados para la interpolación.

Las diferencias en cuanto a los resultados de

# Curva de calibración - valoración

Cocientes de alturas aparentes de picos frente a composición de la mezcla.

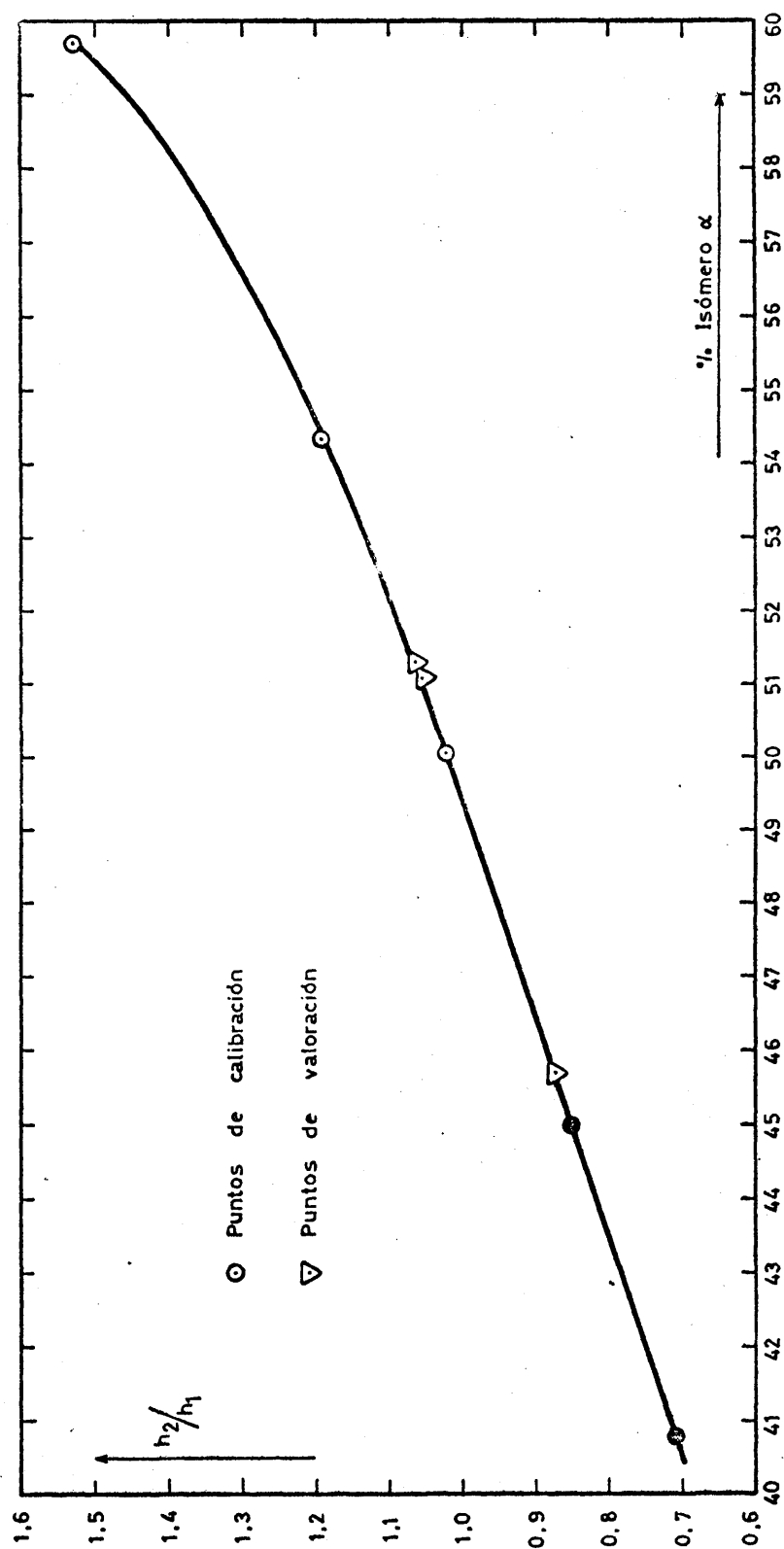


FIGURA 9.

Jacques y col. (12) puede tener los siguientes motivos:

a) Aunque Jacques y col. no describen la técnica cuantitativa empleada, evidentemente no han utilizado una calibración con mezclas sintéticas de composición conocida ya que no disponían de los diastereómeros puros por no haberlos separado. Por ello aún cuando hubiesen obtenido una resolución de picos mejor que la nuestra han debido suponer que  $f_1 = f_2$ , lo que puede no ser cierto. Por otra parte, si la resolución no es total, al ser la altura aparente del pico segundo mayor que la altura real y no se hace la corrección por calibración, el resultado aparente es un mayor porcentaje del isómero que se eluye en segundo lugar, del que existe en realidad. Esta es de hecho la diferencia existente entre los resultados de Jacques y los obtenidos por nosotros.

b) Si las diferencias en cuanto a la composición en los resultados obtenidos por Jacques y los obtenidos por nosotros son reales, pueden deberse a las pequeñas diferencias existentes en cuanto a las condiciones en que se han efectuado las reacciones de obtención respectivas.

# BIBLIOGRAFIA

## PARTE III

1. H. CRISTOL, A.LAURENT et M. MOUSSERON, Bull. Soc. Chim. France, 2319 (1961).
2. A.I. VOGEL: "Practical Organic Chemistry"; Longmans, Green and Co., Third ed., London 1964, Cap.II,Ap.47.
3. J.B. COHEN, J.MARSHALL and H.E. WOODMAN, J. Chem. Soc., 900 (1915).
4. R. PEREZ OSSORIO y M. ANGOSO, Anales Real Soc. Esp. Fis. Quím., LIV (B), 505 (1958).
5. H. PHILLIPS, J. Chem. Soc., 55 (1923).
6. C.L. ARCUS and P.A. HALLGARTEN, J. Chem. Soc., 2990 (1956).
7. H. PHILLIPS, J. Chem. Soc., 2566 (1925).
8. P.B.D. de la MARE, J. Chem Soc. 3169 (1955).
9. A.J.H. HOUSSA, J. KENYON and H. PHILLIPS, J. Chem, Soc., 1711 (1929).
10. L.J. BELLAMY: "The Infra-Red Spectra of Complex Molecules, Methuen and Co. Ltd. 2nd Ed. London 1964.
11. Org. Syn. Vol. 23, 63 (1943).

12. M.J. BRIENNE, C. OUANNES et J.JACQUES, Bull. Soc. Chim. France, 1036 (1968).
- 13.. N.D. CALLOWAY and I.D. GREEN, J. Am. Chem. Soc., 59, 809 (1937).
14. D.J. CRAM and R. DAVIS, J. Am. Chem. Soc., 71, 3863, 3871 (1949).
15. a: A. GOSSAUER VALLES y R. PEREZ OSSORIO, An. Real Soc. Esp. Fís. Quím., LIX (B), 184 (1963).  
b: A. GARCIA MARTINEZ y R. PEREZ OSSORIO, Anales de Química, 65, 791 (1969).
16. A.A. MORTON: "Laboratory Technique in Organic Chemistry", Mc Graw Hill Book Co. Inc., New York, 1940 (p. 162) .

## RESUMEN Y CONCLUSIONES





## Resumen y Conclusiones

I) Con vistas a su aplicación al estudio de algunas reacciones de síntesis del 1,3-difenilbutanol-1, se ha realizado una revisión de todos los aspectos que concier<sup>n</sup>en a la predicción teórica de la inducción asimétrica en las reacciones de adición nucleófila a compuestos carbonílicos  $\alpha$  - y  $\beta$  - asimétricos (inducción asimétrica 1,2 y 1,3 respectivamente).

La comparación de los distintos modelos y tratamientos propuestos hasta la fecha, en especial de los más recientes, nos ha impulsado a buscar una vía de superar sus contradicciones internas y las discrepancias existentes entre ellos. Al mismo tiempo, mientras que los autores de trabajos anteriores sobre el tema se limitan a sistematizar resultados y a hacer predicciones cualitativas o, semicuantitativas, y aún esto sólo para la inducción asimétrica 1,2, en el presente trabajo se delinea un método de aplicabilidad general, que permite, en principio, predecir cuantitativamente la proporción de diastereómeros en cualquier reacción de inducción asimétrica controlada cinéticamente.

En esquema, los puntos más originales sobre los que se basa este nuevo tratamiento, son los siguientes:

- a) Naturaleza del estado de transición: Se han considerado algunas modificaciones respecto a los modelos del estado de transición para reacciones de este tipo propuestos hasta la fecha. El nuevo modelo del que se hace uso en el presente trabajo auna las consideraciones en que se basan modelos previos con un criterio convergente.
  
- b) Tratamiento matemático en la inducción asimétrica: En trabajos anteriores por parte de otros investigadores, se ha reconocido la aplicabilidad del principio de Curtin-Hammett al tipo de reacciones ob-jeto de este estudio. Sin embargo dicho principio sólo se había formulado matemáticamente para el caso de dos caminos de reacción, que compiten entre sí, cada uno de los cuales conducente a un producto final. En el presente trabajo se generaliza dicho principio, deduciendo la expresión matemática que permite su aplicación a los casos en que los productos se obtienen simultáneamente a través de varios caminos de reacción que compiten entre sí. En general dicha expresión se puede utilizar para estudiar cualquier reacción en que, cumpliendo las

condiciones de aplicabilidad del principio de Curtin-Hammett, se originen simultáneamente  $m$  productos a través de  $(m+n)$  caminos de reacción, siendo  $m \geq 2$  y  $n \geq 1$ .

- c) Evaluación de las estabildades relativas de los estados de transición: Se establece un procedimiento, de aplicabilidad general, para evaluar la estabilidad relativa de los estados de transición, basado en la comparación de las distintas interacciones de origen estérico presentes en los mismos con interacciones modelo iguales o muy parecidas presentes en los estados inicial y/o final. Aunque este tipo de comparaciones han sido utilizadas anteriormente para realizar predicciones en plan cualitativo o cuantitativo muy simplificado, es la primera vez que se aplican pretendiendo evaluar, en plan cuantitativo, todas las interacciones presentes en los estados de transición. El método presenta la ventaja de ser independiente de cualquier suposición apriorística acerca de la importancia relativa de los distintos tipos de interacciones, que de hecho puede variar de una reacción a otra con pequeños cambios estructurales.

La aplicación de este método al estudio de la reacción del 3-fenilbutanal con bromuro de fenil-

magnesio y de la 1,3-difenilbutanona-1 con tetra-  
hidruroaluminato de litio conduce a unos resulta-  
dos predictivos en excelente concordancia con los  
encontrados experimentalmente.

Con respecto a la reacción de condensación del bromuro de 2-fenilpropilmagnesio con benzaldehído se ha realizado una exploración teórica de los distintos mecanismos que pueden explicar la proporción final de diastereómeros encontrada experimentalmente, aunque la determinación de cual sea el auténticamente responsable queda fuera de los límites del presente trabajo.

II) Para poder realizar la comparación de resultados teóricos con los experimentales ha sido necesario realizar la asignación de las configuraciones relativas a los dos diastereómeros del 1,3-difenilbutanol-1. La asignación se ha basado en el análisis conformacional de los mismos, combinado con el estudio de las constantes de acoplamiento vecinales de sus espectros de R.M.N. Este método, de uso creciente en la asignación de configuraciones relativas en diastereómeros acíclicos con los carbonos asimétricos contiguos, se aplica por vez primera al caso en que los dos carbonos asimétricos están separados por un grupo metileno. Por otra parte, el procedimiento utilizado presenta algunas particularidades originales,

que se indican a continuación :

Tras una primera aproximación basada en consideraciones cualitativas, la asignación de configuraciones se ha fundamentado en la coincidencia de la distribución de las poblaciones conformacionales para cada diastereómero calculadas por dos vías independientes :

- a) Cálculo de las estabilidades relativas de cada confórmero, basado en el empleo de energías de interacción. Estas, a su vez, no asequibles normalmente en la bibliografía para modelos acíclicos , se han deducido por comparación con las existentes para modelos ciclohexánicos. Este sistema ha permitido calcular no sólo las poblaciones conformacionales de cada diastereómero, sino también las estabilidades relativas de éstos, dato de interés para el estudio de reacciones de equilibración de los mismos o de síntesis termodinámicamente controladas.
- b) Estudio de las constantes de acoplamiento vecinales y relación de las mismas con los valores estimados para cada confórmero por comparación con los datos existentes en la bibliografía para estructuras modelo similares. Este sistema permite calcu-

lar también la distribución de poblaciones conformacionales.

Los resultados obtenidos por ambos métodos muestran una excelente concordancia cuantitativa para uno de los isómeros, mientras que la falta de concordancia para el otro queda fácilmente explicada, dentro de las limitaciones de los métodos utilizados, en función de sus particularidades estructurales.

La asignación de configuraciones realizada de esta manera se muestra también de acorde con el estudio, basado en el análisis conformacional, de otras propiedades físicas y espectroscópicas.

Un breve estudio por espectrometría I.R. ha permitido asimismo descartar la existencia en ambos diastereómeros de asociaciones intramoleculares por enlace de hidrógeno  $\text{OH} \cdots \pi$  entre el grupo hidroxilo y el fenilo unido al carbono 3.

III) Desde el punto de vista experimental es de señalar la separación, descripción y caracterización por vez primera de los diastereómeros eritro- y treo- 1,3-difenilbutanol-1 y de algunos de sus derivados.

La valoración de los mismos en mezclas obtenidas en las reacciones de síntesis objeto de este estudio,

se ha realizado mediante la C.G.L. utilizando condiciones similares a las descritas en una publicación aparecida durante la realización de este trabajo. Aunque los resultados son parecidos, se estiman más exactos los aquí indicados, por estar basados en una previa calibración con muestras sintéticas de composición conocida.

---





# **A P E N D I C E**

**Colección  
de  
espectros y cromatogramas**



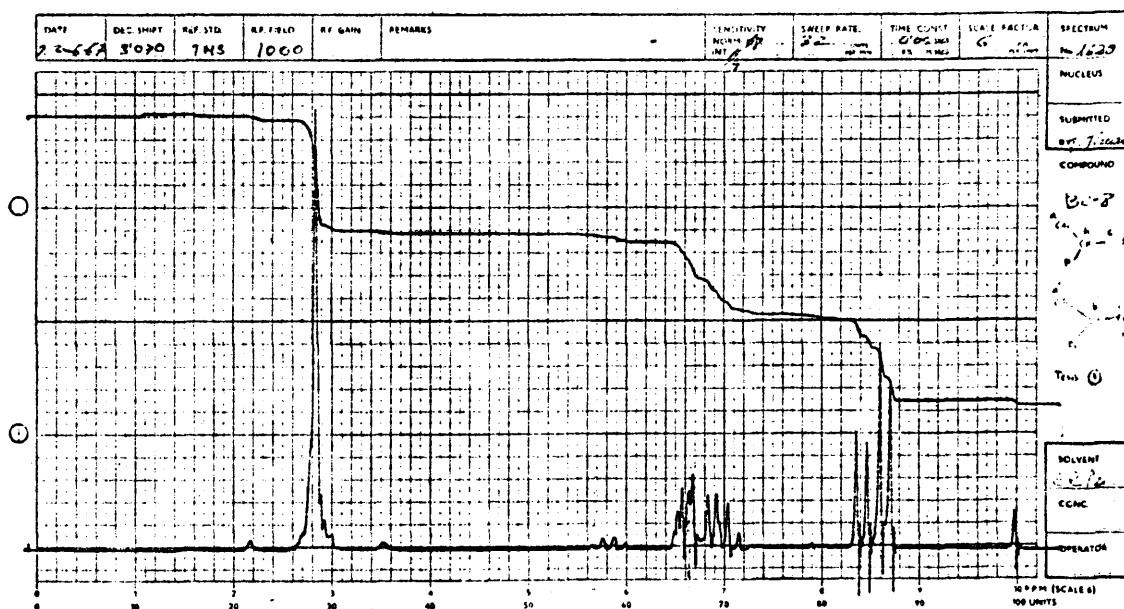
Colección de espectros y cromatogramas

| Espectro o cromatograma | Tipo   | Aparato                    | Muestra  | Condiciones   |
|-------------------------|--------|----------------------------|--|---|
| 1                       | I.R.   | Perkin Elmer 257           | 1,3-Difenilbutanona-1                                      | Pasta con nujol entre cristales $\text{CDCl}_3$   |
| 2                       | R.M.N. | Perkin Elmer R-10 (60 MHz) | 1,3-Difenilbutanona-1                                      | $\text{CCl}_4$  |
| 3                       | R.M.N. | Perkin Elmer R-10 (60 MHz) | Mezcla de 1-bromo-2-fenilpropano y 2-bromo-1-fenilpropano. | Columna: 2 m x 1/8", 4% polifeniléter/celita 545 (60/100 mallas).   |
| 4                       | C.G.L. | Perkin Elmer F-7           | 1-Bromo-2-fenilpropano (vía tosílato)                      | $\text{CCl}_4$  |
| 5                       | R.M.N. | Perkin Elmer R-10 (60 MHz) | 1-Bromo-2-fenilpropano (vía tosílato)                      | Líquido puro entre cristales  |
| 6                       | I.R.   | Perkin Elmer 257           | 3-Fenilbutanol-1   | Columna: 2 m x 1/8", 10% BDS/chromosorb G W-AW (60/80 mallas) 160 $\text{^\circ}$ , $\text{N}_2$ (60 ml/min). |
| 7                       | C.G.L. | Perkin Elmer F-7           | Producto bruto de oxidación del 3-fenilbutanol-1           | Id. anterior.   |
| 8                       | C.G.L. | Perkin Elmer F-7           | 3-Fenilbutanal (purificado vía reactivo Girard)            | Líquido puro entre cristales.   |
| 9                       | I.R.   | Perkin Elmer 257           | Id. anterior.  |   |

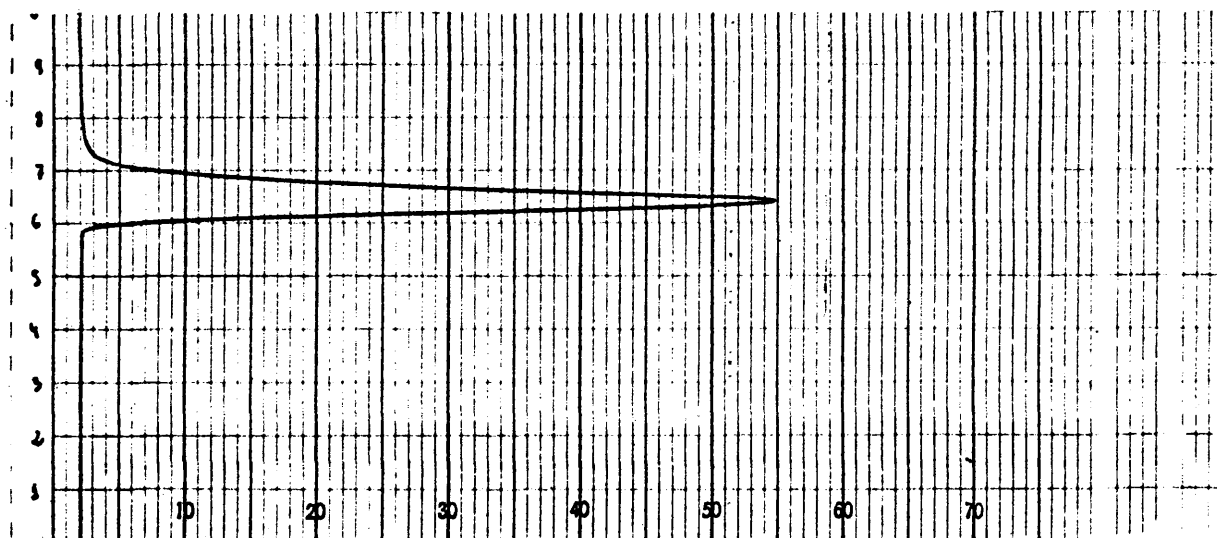
Colección de espectros y cromatograma

| Espectro o cromatograma | Tipo   | Aparato                    | Muestra  | Condiciones                      |
|-------------------------|--------|----------------------------|--|----------------------------------|
| 10                      | I.R.   | Perkin Elmer 137           | Ftalato ácido de $\alpha$ -1,3-difenilbutanol-1                        | Pasta con nujol entre cristales. |
| 11                      | I.R.   | Perkin Elmer 257           | 3,5-Dinitrobenzoato de $\alpha$ -1,3-difenilbutanol-1 (DNB- $\alpha$ ) | En pastilla de KBr               |
| 12                      | I.R.   | Perkin Elmer 257           | 3,5-Dinitrobenzoato de $\beta$ -1,3-difenilbutanol-1 (DNB- $\beta$ )   | En pastilla de KBr               |
| 13                      | R.M.N. | Perkin Elmer R-10 (60 MHz) | DNB - $\alpha$   | $CDCl_3$                         |
| 14                      | R.M.N. | Perkin Elmer R-10 (60 MHz) | DNB - $\beta$  | $CDCl_3$                         |
| 15                      | I.R.   | Perkin Elmer 257           | $\alpha$ -1,3-Difenilbutanol-1   | Líquido puro entre cristales.    |
| 16                      | I.R.   | Perkin Elmer 257           | $\beta$ -1,3-Difenilbutanol-1  | Líquido puro entre cristales     |
| 17                      | R.M.N. | Perkin Elmer R-10 (60 MHz) | $\alpha$ -1,3-Difenilbutanol-1   | Líquido puro entre cristales     |
| 18                      | R.M.N. | Perkin Elmer R-10 (60 MHz) | $\beta$ -1,3-Difenilbutanol-1  | $CCl_4$                          |
| 19                      | R.M.N. | VARIAN HA-100(100 MHz)     | $\alpha$ -1,3-Difenilbutanol-1   | $CDCl_3$ (0°C)                   |
| 20                      | R.M.N. | VARIAN HA-100(100 MHz)     | $\beta$ -1,3-Difenilbutanol-1  | $CDCl_3$ (0°C)                   |

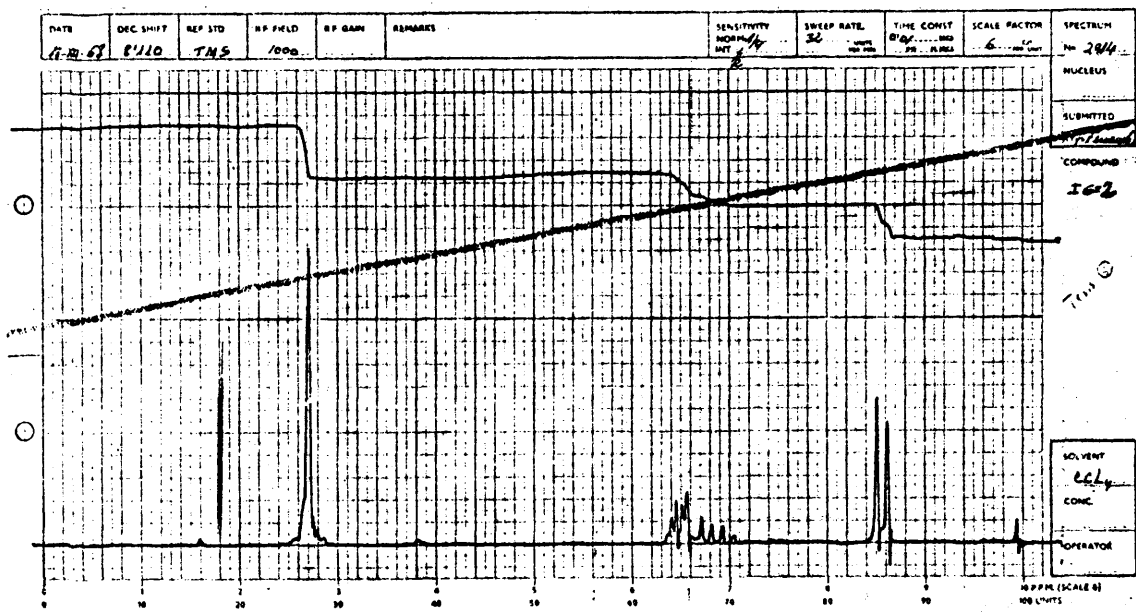




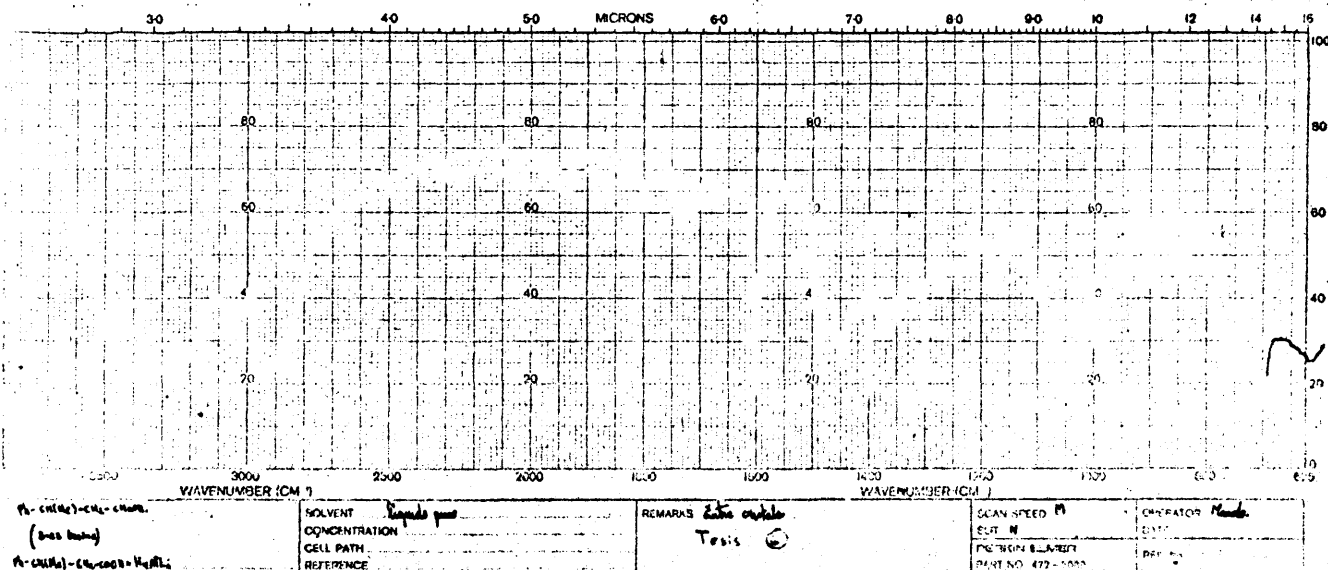
3



4

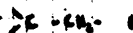
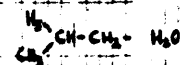


5



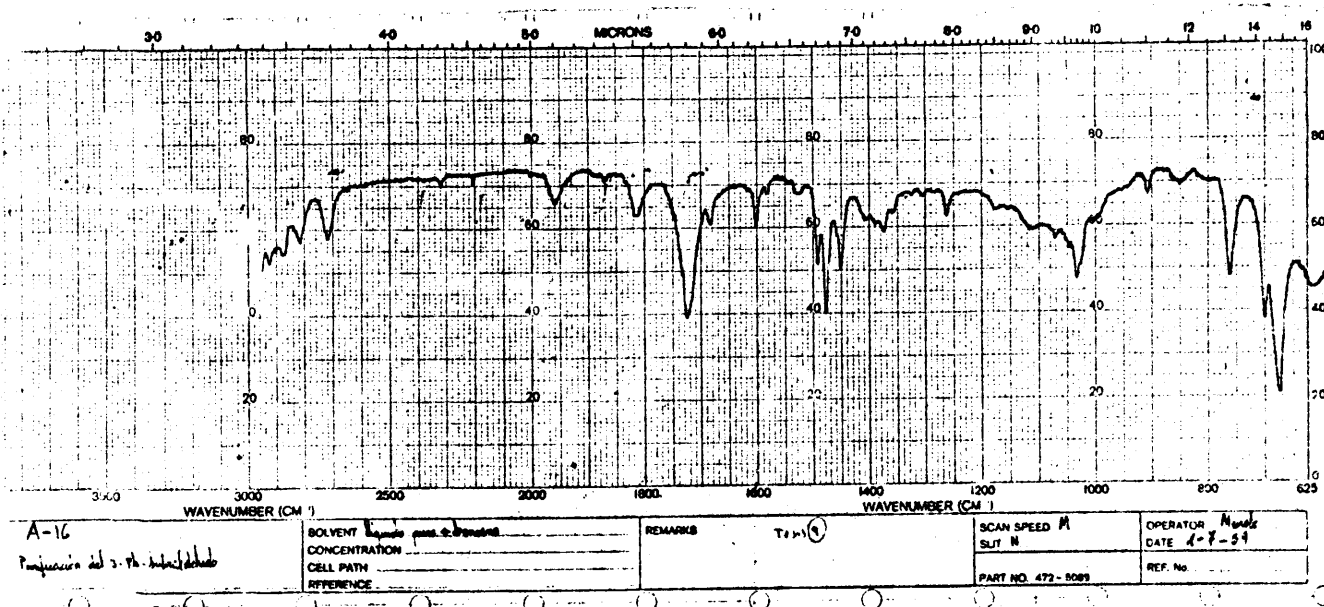
6



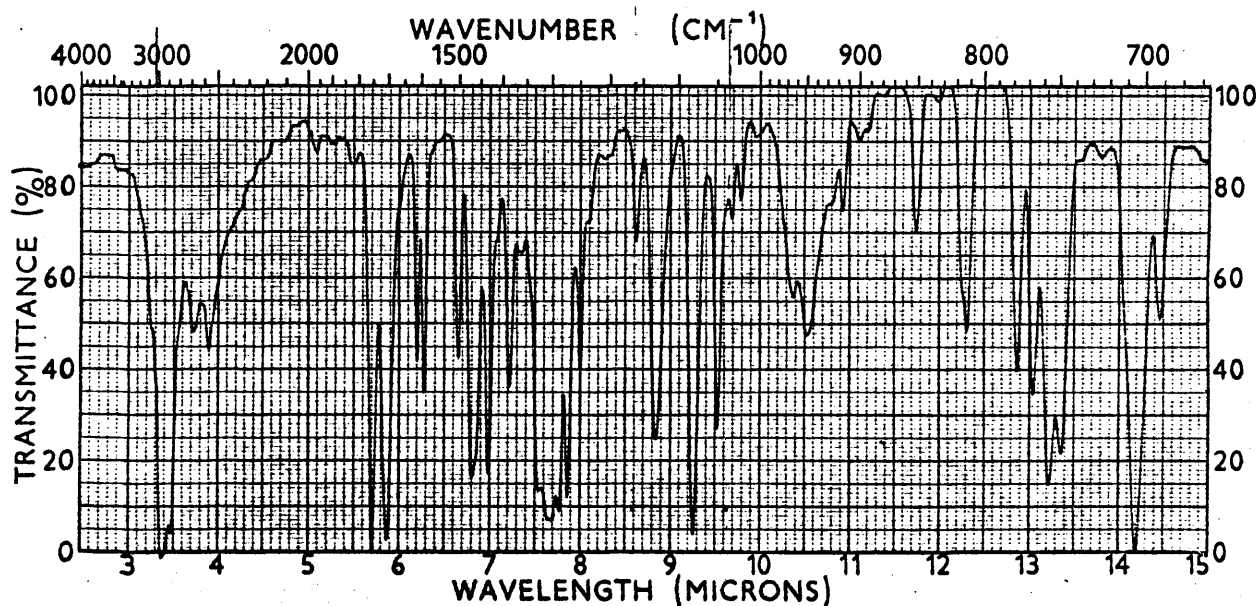


7

8

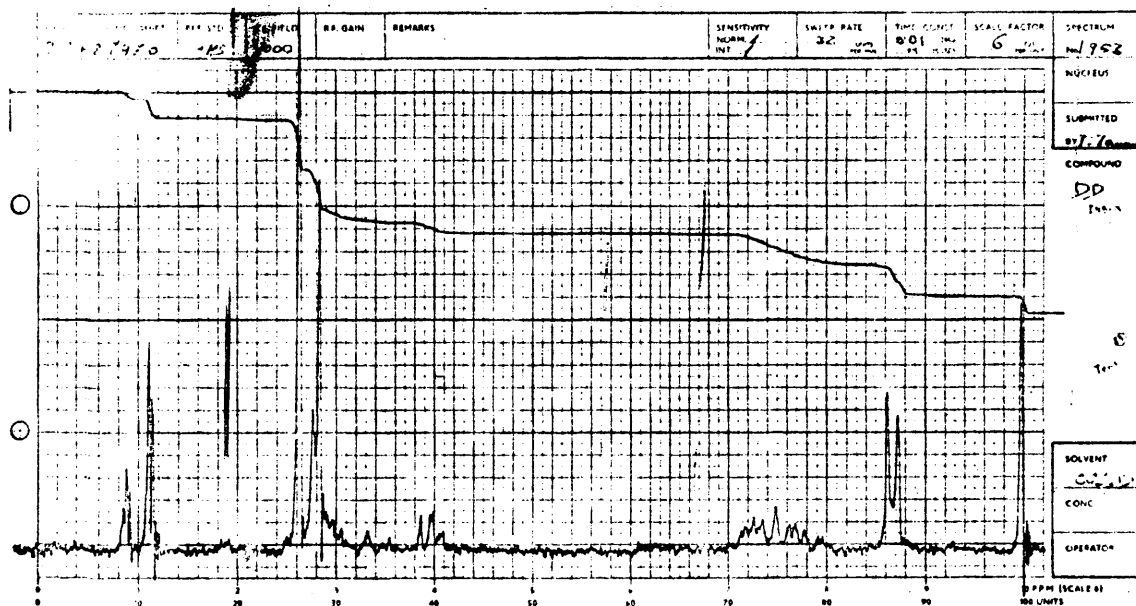


9

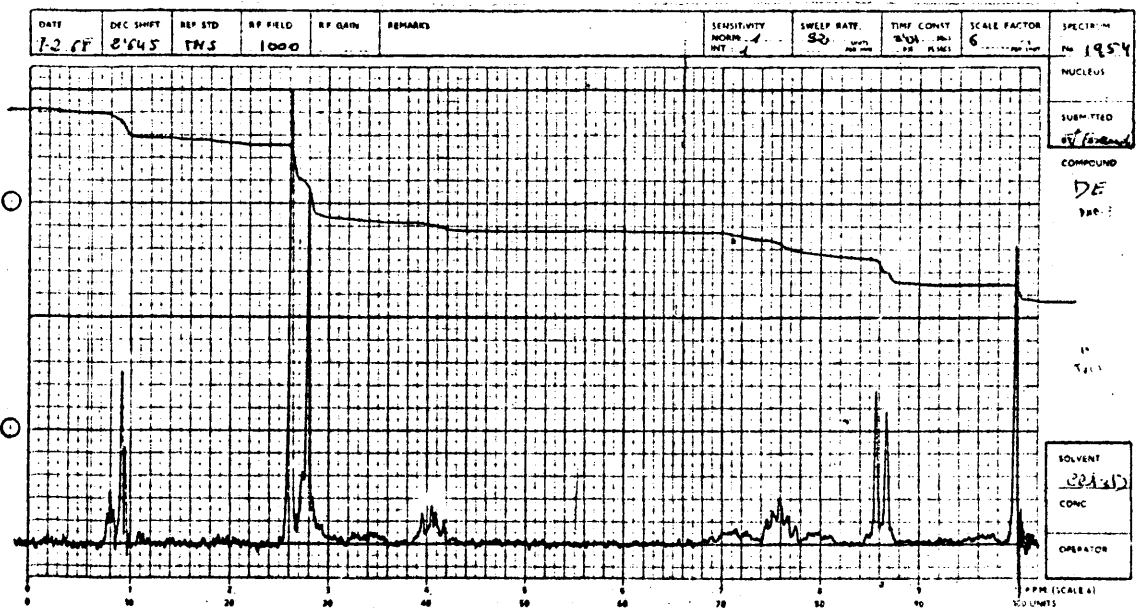


10

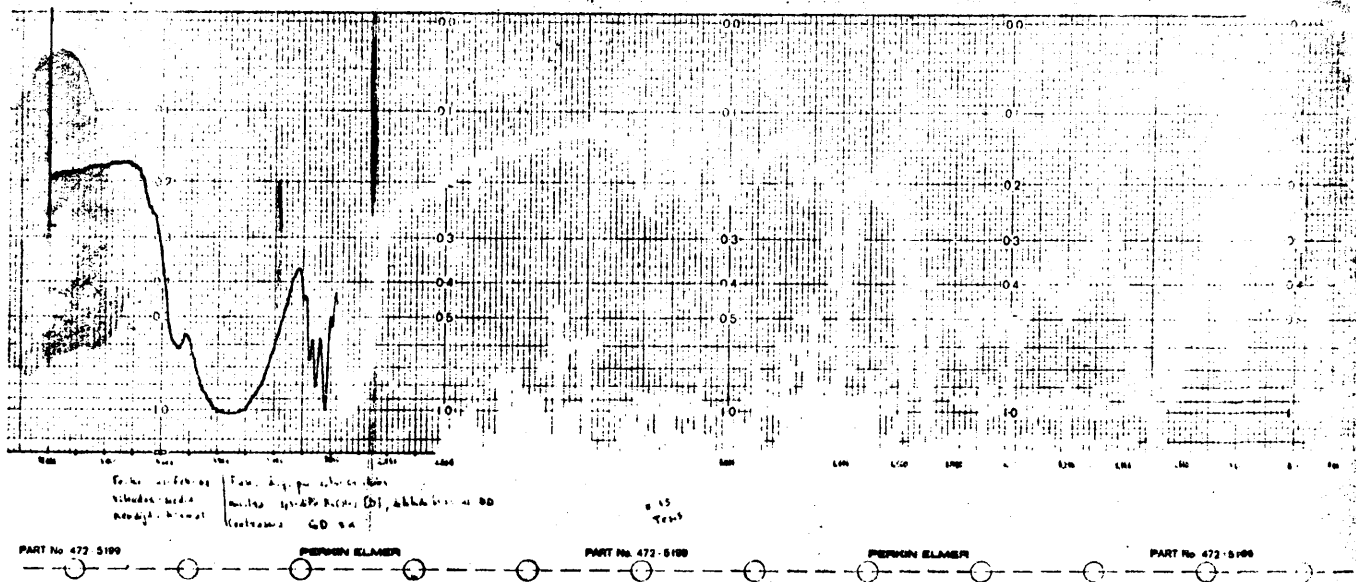




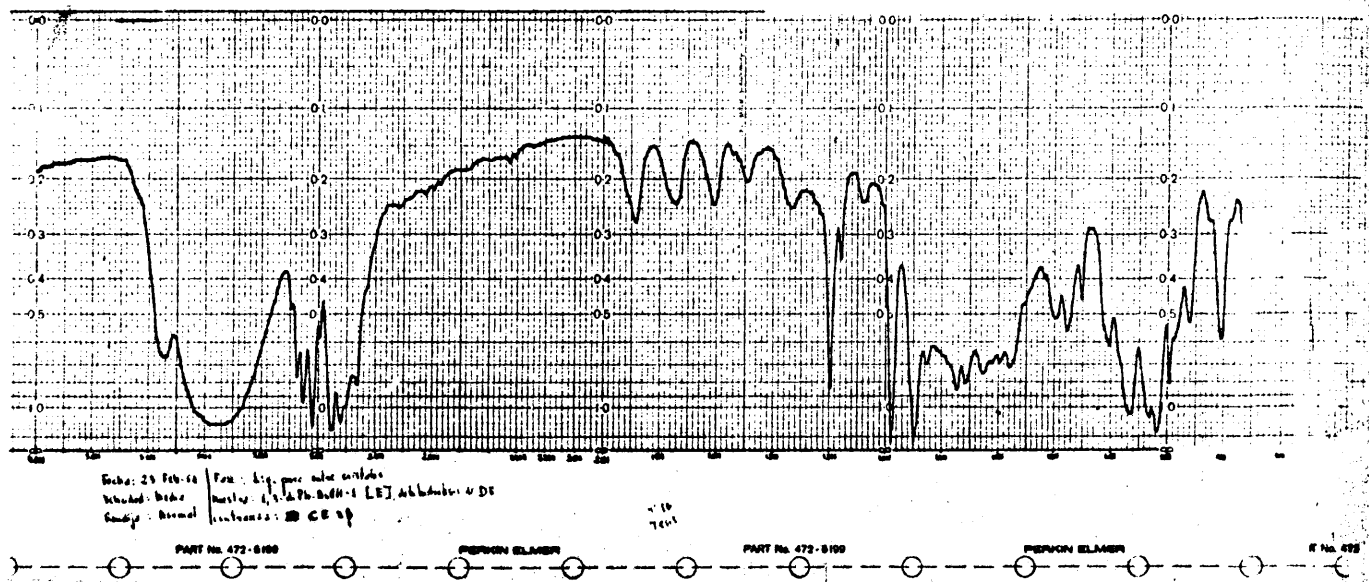
13



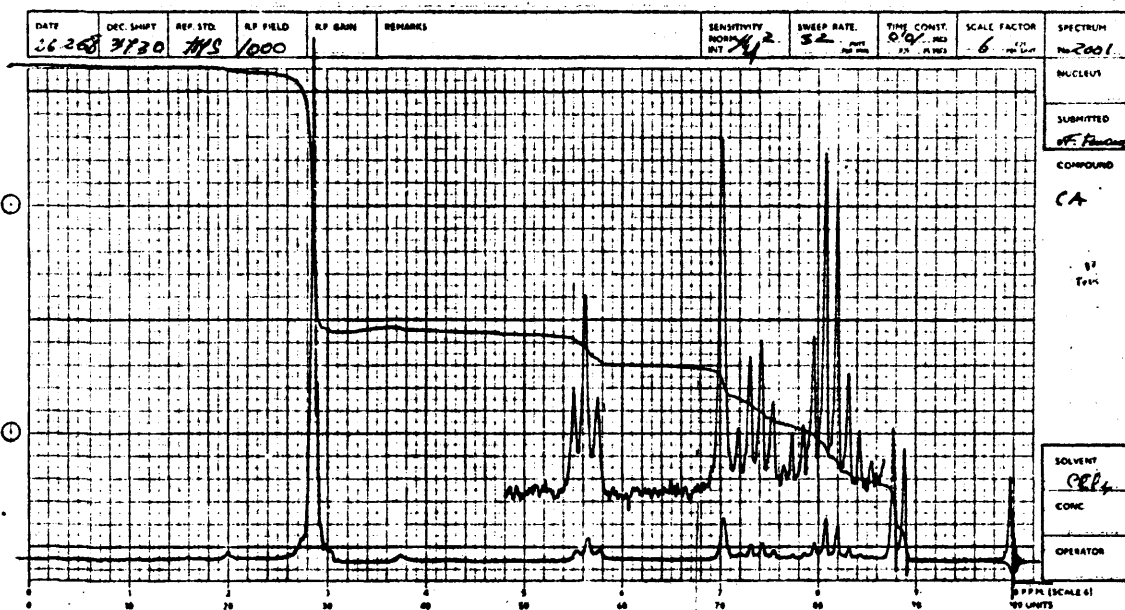
14



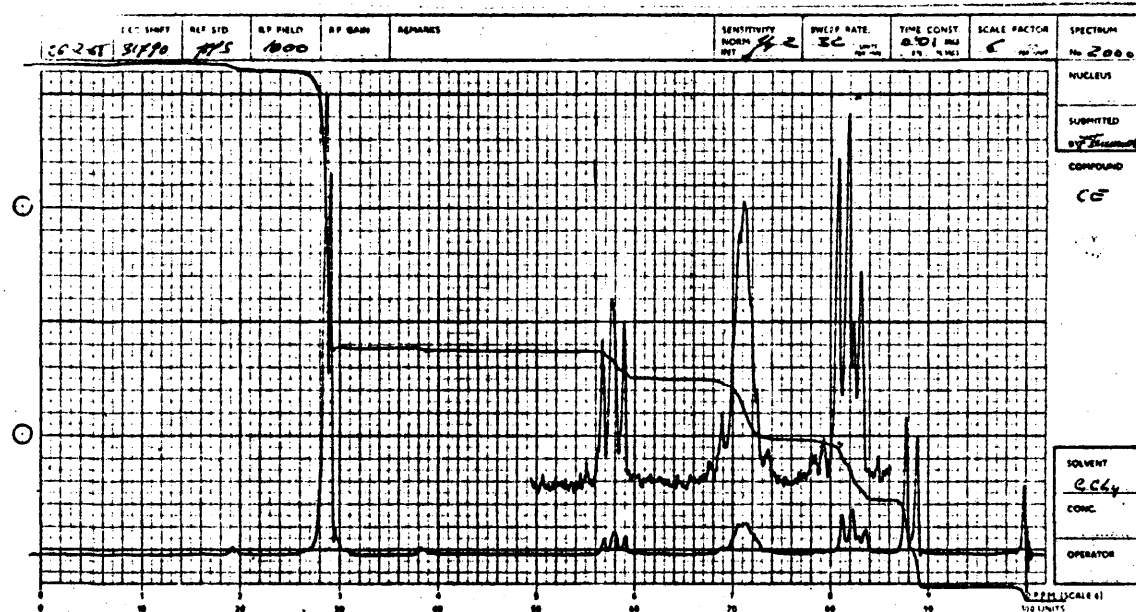
15



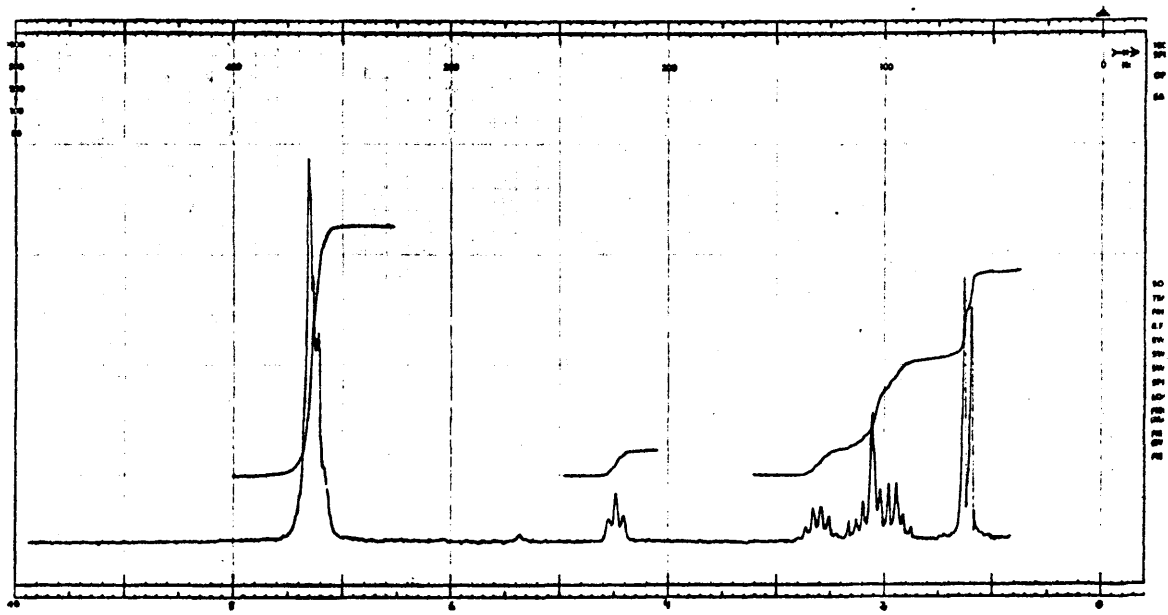
16



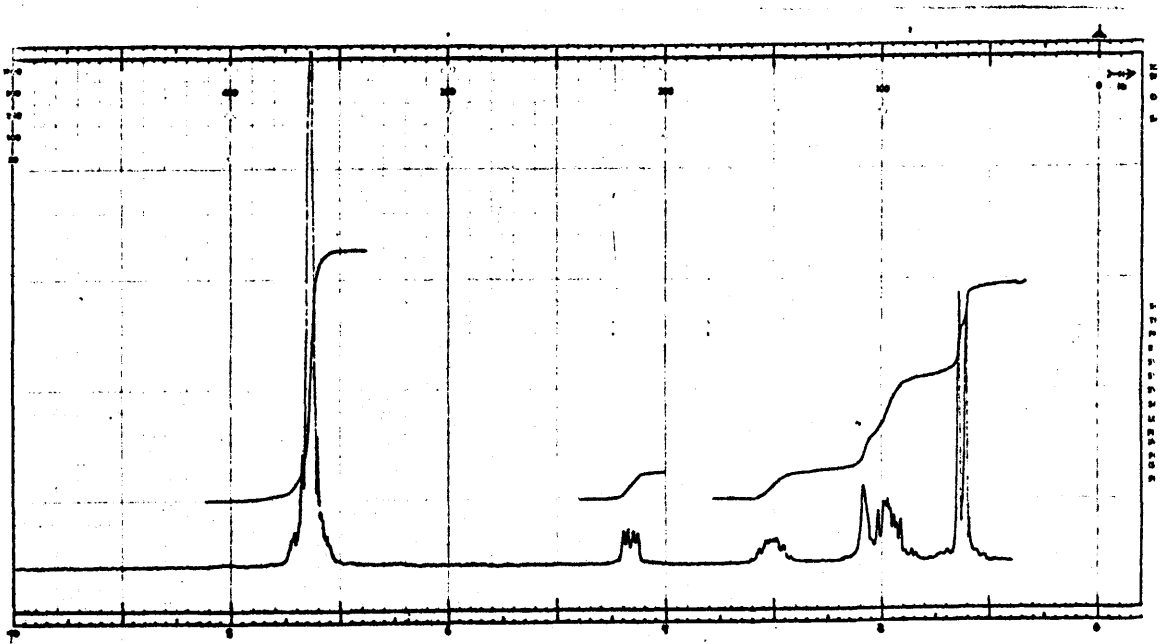
17



18



19



20